



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTUDO PILOTO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DAS
VACINAS NOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS
MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por
Alexandra Isabel de Sá Beja Filipe
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

novembro de 2017



**INSTITUTO SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
EGAS MONIZ**

MESTRADO INTEGRADO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

**ESTUDO PILOTO DAS INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS DAS
VACINAS NOS RESUMOS DAS CARACTERÍSTICAS DOS
MEDICAMENTOS**

Trabalho submetido por
Alexandra Isabel de Sá Beja Filipe
para a obtenção do grau de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Trabalho orientado por
Prof. Doutora Mara Pereira Guerreiro

novembro de 2017

Dedicatória

*Aos meus queridos Pais
& minha querida Avó Judite.*

“Give me matter and I will construct a world out of it!”

— Immanuel Kant

Agradecimentos

À **Prof. Doutora Mara Pereira Guerreiro**, minha orientadora de monografia, por ser verdadeiramente incansável no decurso deste longo trabalho. Agradeço-lhe a partilha de conhecimento, a agilidade em ultrapassar qualquer desafio e a incrível capacidade de se exceder em todo o apoio prestado.

Aos meus queridos pais, **Carla e Carlos**. As palavras serão sempre poucas para vos agradecer tudo o que fizeram por mim e as incontáveis oportunidades que me proporcionaram. Agradeço-vos a doçura, a tenacidade e o estoicismo que desafia todas as probabilidades.

Aos meus adorados avós, **Maria Emília, Mário e Maurício**. Sei que se encontram orgulhosos de mim e sei que conhecem a dimensão que as vossas vivências têm no meu imaginário. À minha querida avó, **Judite**, pela presença e resiliência e por me entender na cumplicidade de um olhar.

Aos de sempre, em especial a ti, **Rita**, por esta Amizade que não se explica nas palavras. Obrigada por mesmo longe, estares sempre perto.

À **Sara**, por ter vivido esta e tantas (des)venturas comigo e por se ter tornado na melhor Amiga que poderia encontrar para percorrer este longo e desafiante caminho.

À **Joana Santos** e à **Sara Guerreiro**, por terem surgido tão inesperadamente, mas depressa se tornarem indispensáveis. Agradeço-vos toda a ajuda infatigável, os conselhos e os melhores momentos que só cabem numa grande Amizade.

A todo o pessoal dos Serviços Farmacêuticos do Centro Hospitalar Psiquiátrico de Lisboa (CHPL), por me acolherem como uma de vós. Foi uma honra crescer a vosso lado e confirmar que as pessoas são o melhor que levamos de qualquer experiência. Um sentido “obrigada” em especial à **Dr.ª Sara Alexandre, Dr.ª Patrocínia Cristóvão e Dr.ª Raquel Leitão**.

À equipa da Farmácia Internacional, por me ter proporcionado um estágio pleno de oportunidades de crescimento profissional e pessoal, em especial à **Dr.ª Telma Mangerico**, pela partilha de conhecimento.

A todos aqueles que, de uma forma ou de outra, enriqueceram o meu percurso académico, associativo e pessoal. Agradeço-vos por, de certo modo, terem contribuído para a jornada que culmina nesta monografia. Porque “sozinhos vamos rápido, mas juntos vamos longe.”

Resumo

O Resumo das Características do Medicamento (RCM) é o documento legal com informação sobre vacinas aprovadas, assumindo-se como fonte essencial para os profissionais de saúde no momento da prescrição, dispensa e administração de vacinas. A ocorrência de interações medicamentosas entre diferentes vacinas ou entre vacinas e outros medicamentos pode ter impacto na efetividade e segurança da vacinação.

O objetivo deste estudo foi descrever a informação sobre potenciais interações medicamentosas nos RCM das vacinas aprovadas por Procedimento Centralizado na União Europeia.

Obteve-se a totalidade dos RCM de vacinas autorizadas em fevereiro de 2017 (n=38) no sítio eletrónico da Agência Europeia do Medicamento. Foram extraídos dados para 16 variáveis; estes foram posteriormente sujeitos a estatística descritiva.

Mais de um terço dos RCM da amostra foram atualizados entre janeiro e fevereiro de 2017. A maioria dizia respeito a vacinas sob a forma de suspensão injetável (76,3%; n=29). Trinta eram não vivas; entre estas 22 eram adjuvadas.

Verificou-se que a informação sobre interações medicamentosas está dispersa por várias secções do RCM, não existindo necessariamente referência cruzada com a secção 4.5, referente a interações medicamentosas.

Vinte e seis RCM reportam estudos de coadministração, culminando num total de 140 potenciais interações medicamentosas. Em média, cada RCM reportava mais estudos sobre interações vacina-vacina do que vacina-outros medicamentos (5; DP 4.1 versus 1; DP 0,5). A maioria dos RCM (86,8%; n=33) refere interações com imunossuppressores, embora não necessariamente baseada em evidência experimental. Apenas quatro dos oito RCM respeitantes a vacinas vivas apresentam informação sobre administração concomitante de imunoglobulinas.

Em conclusão, a utilidade dos RCM estudados para tomar decisões na prática clínica sobre interações medicamentosas de vacinas pode ser limitada por aspetos como a ausência de informação e pela dispersão da informação sobre potenciais interações neste documento.

Palavras-chave: Interações medicamentosas, Vacinas, Vacinação, RCM.

Abstract

The Summary of Product Characteristics (SmPC) is the legal document with information on approved vaccines, assuming it as an essential source for health professionals for prescribing, dispensing and administering vaccines. The occurrence of drug interactions between different vaccines or between vaccines and other medicinal products may have an impact on the effectiveness and safety of vaccination.

The objective of this study was to describe the information on potential drug interactions in the SmPC of vaccines approved by Centralized Procedure in the European Union.

The total SmPC of vaccines authorized in February 2017 (n = 38) was obtained from the electronic website of the European Medicines Agency. Data were extracted for 16 variables; these were subsequently subjected to descriptive statistics.

More than one-third of the SmPC in the sample were updated between January and February 2017. Most of them were in the form of injectable suspension (76.3%, n = 29). Thirty were non-live; among these 22 had adjuvants.

It has been found that information on drug interactions is dispersed throughout several sections of the SmPC, and not necessarily with a cross-reference to section 4.5 regarding drug interactions.

Twenty-six SmPC report co-administration studies, culminating in a total of 140 potential drug interactions. On average, each SmPC reported more studies on vaccine-vaccine interactions than vaccine-other drugs (5; PD 4.1 versus 1; PD 0.5). Most SmPC (86.8%; n = 33) reported interactions with immunosuppressants, although not necessarily based on experimental evidence. Only four of the eight SmPC for live vaccines present information on concomitant administration of immunoglobulins.

In conclusion, the information in the SmPC studied to make decisions in clinical practice on vaccine drug interactions, may be limited by lack of information and the dispersion of information on potential interactions in this document.

Keywords: Drug interactions, Vaccines, Vaccination, SmPC.

Índice geral

Resumo	1
Abstract.....	3
Índice de figuras	7
Índice de tabelas	9
Lista de abreviaturas	11
Glossário.....	13
1. Introdução.....	15
1.1. Vacinas e vacinação: conceitos gerais	15
1.2. Constituintes das vacinas	16
1.2.1. Adjuvantes	16
1.2.2. Conservantes.....	18
1.2.3. Estabilizadores.....	19
1.2.4. Resíduos ou substâncias presentes em quantidades vestigiais	19
1.3. Considerações sobre vacinação ao longo do ciclo vital	19
1.4. Perspetiva acerca da vacinação em Portugal.....	23
1.4.1. O impacto do Programa Nacional de Vacinação.....	23
1.4.2. O papel dos farmacêuticos.....	25
1.5. Enquadramento regulamentar	26
1.6. Interações medicamentosas envolvendo vacinas	28
1.7. Objetivo.....	29
2. Métodos	31
2.1. Extração dos dados.....	31
2.2. Tratamento e análise dos dados.....	40
3. Resultados.....	43
3.1. Caracterização da amostra.....	43
3.2. Descrição da informação sobre interações na amostra.....	44

4. Discussão e Conclusão	53
4.1. Interpretação dos resultados obtidos	53
4.2. Discussão dos resultados em relação aos estudos publicados.....	58
4.3. Pontos fortes e limitações do estudo	59
4.4. Implicações para a investigação científica e para a prática clínica	59
5. Bibliografia.....	61

Índice de figuras

Figura 1 - Evolução do PNV de 1965-2016. Fernandes & Freitas (2017).	24
Figura 2 - Esquematização do processo de PC. Adaptado de: Klug et al. (2014).	26
Figura 3 - Procedimento para obtenção dos RCM das vacinas no sítio eletrónico da EMA.	31
Figura 4 - Excerto de listagem dos RCM das vacinas obtidos no sítio eletrónico da EMA.	32
Figura 5 - Operacionalização das variáveis referentes à presença de informação sobre interações na secção 4.3 e 4.4 do RCM.	34
Figura 6 - Operacionalização da variável “Presença de informação sobre interações na secção 5.1 (Farmacodinâmica) do RCM”	35
Figura 7 - Operacionalização da variável “Existem estudos sobre potenciais interações?”	35
Figura 8 - Esquematização das variáveis criadas para estudo de interações em imunossuppressores.	38
Figura 9 - Operacionalização da variável "Secção do RCM em que consta a informação sobre interações com imunossuppressores"	39
Figura 10 - Operacionalização da variável "Presença de informação sobre interações com imunossuppressores no RCM"	39
Figura 11 - Operacionalização da variável "Existem recomendações de administração concomitante no RCM (secção 4.5)? "	40
Figura 12 - Distribuição das datas da última atualização dos RCM por semestre e ano.	43
Figura 13 - Formas farmacêuticas das vacinas estudadas.	44

Índice de tabelas

Tabela 1 - Exemplos da operacionalização do critério "Descrição das potenciais interações estudadas"	36
Tabela 2 - Exemplo da operacionalização da variável "Descrição das potenciais interações estudadas"	37
Tabela 3 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 4.3 do RCM.	45
Tabela 4 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 4.4 do RCM.	47
Tabela 5 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 5.1 do RCM.	48
Tabela 6 - Exemplos de potenciais interações vacina-vacina estudadas nos RCM da amostra.	49
Tabela 7 - Exemplos de descrição das recomendações em RCM da amostra.	51

Lista de abreviaturas

4C-MenB – Vacina contra doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo B

AIM – Autorização de Introdução no Mercado

APC – *Antigen presenting cells* (Células apresentadoras de antígenos)

CE – Comissão Europeia

CHMP – *Committee for Medicinal Products for Human Use* (Comité de Medicamentos de Uso Humano)

DCI – Denominação Comum Internacional

DGS – Direção-Geral da Saúde

DTPa – Vacina contra difteria, tétano e tosse convulsa

DTPaVIP – Vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa e poliomielite

DTPaHibVIP – Vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b e poliomielite

DTPaHibVIPVHB – Vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa, doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b, poliomielite e hepatite B

EMA – *European Medicines Agency* (Agência Europeia do Medicamento)

EPAR – *European public assessment report*

EUA – Estados Unidos da América

Hib – Vacina contra doença invasiva por *Haemophilus influenzae* b

HPV – Vírus do Papiloma humano

HPV-6,11,16,18 – Vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano [tipos 6,11,16,18]

HPV-16,18 – Vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano [tipos 16,18]

IL – Interleucinas

INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, I.P.

IgG – Imunoglobulina G

MenC – Vacina contra doença invasiva por *Neisseria meningitidis* do grupo C

MHC – *Major histocompatibility complex* (complexo principal de histocompatibilidade)

N/A – Não aplicável

OMS – Organização Mundial da Saúde

Pa – Vacina contra a tosse convulsa acelular

PC – Procedimento Centralizado

PCV – Vacinas pneumocócicas conjugadas

Pn10 – Vacina pneumocócica conjugada de 10 serotipos

Pn13 – Vacina pneumocócica conjugada de 13 serotipos

PNV – Programa Nacional de Vacinação

PRR – *Pattern recognition receptors*

Pw – Vacina contra a tosse convulsa de célula completa (*whole-cell*)

RCM – Resumo das Características do Medicamento

SmPC – *Summary of Product Characteristics*

TAIM – Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Td – Vacina contra tétano e difteria, doses reduzidas

UE – União Europeia

VASPR – Vacina combinada contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola

VASPR–varicela – Vacina combinada contra sarampo, parotidite epidémica, rubéola e varicela

VHAB – Vacina contra hepatite A e hepatite B

VHB – Vacina contra hepatite B

VIP – Vacina inativada contra a poliomielite

Glossário

Antigen presenting cells (Células apresentadoras de antígenos) – APC: células capazes de ativar linfócitos T. As APC incluem: linfócitos B, macrófagos e células dendríticas, sendo que somente estas últimas conseguem ativar linfócitos T *naïve*. Capturam os antígenos por endocitose ou fagocitose, processando-os em péptidos e apresentando-os na superfície externa da sua membrana através do complexo principal de histocompatibilidade (MHC), para permitir o seu reconhecimento pelos linfócitos. Capazes de estabelecer a ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa, permitem uma resposta sistêmica a uma ameaça localizada (Gonçalves, 2015; Leo, Cunningham, & Stern, 2011; Siegrist, 2012).

Imunidade inata – inclui barreiras químicas e físicas e é considerada a primeira linha de defesa contra os microrganismos patogênicos. É capaz de providenciar uma resposta rápida, mas inespecífica. Envolve a ação de mediadores celulares produzidos na medula óssea (granulócitos - neutrófilos, eosinófilos, basófilos; mastócitos; monócitos; células dendríticas imaturas; macrófagos; células *natural killer*). Inclui também mediadores solúveis (ex.: sistema do complemento e lisozimas). A detecção dos microrganismos patogênicos poderá ser feita por *pattern recognition receptors* (PRR), localizados nas células da imunidade inata. Os PRR tanto se podem encontrar à superfície como podem ser libertados pelas células ou ainda estarem em compartimentos intracelulares. Estes têm capacidade de reconhecer diretamente vários tipos de microrganismos patogênicos, como vírus e bactérias. A ligação com a imunidade adaptativa é estabelecida por APC especializadas, para que seja desencadeada uma resposta mais específica (Clem, 2011; Leo et al., 2011).

Imunidade adaptativa/ adquirida/ específica - constitui a segunda linha de defesa do organismo, proporcionando uma resposta imunológica mais lenta, mas mais específica, direcionada para cada agente patogénico, para o qual desenvolve memória imunológica. É fruto do envolvimento dos linfócitos B (produção e maturação na medula óssea, sendo o último processo concluído nos órgãos linfoides periféricos - (Walsh & Bolland, 2014)) e dos linfócitos T (precursores produzidos na medula óssea, mas maturação no timo). Ambos os tipos de linfócitos têm recetores específicos à superfície, com os quais reconhecem o antígeno, de forma distinta. Os efetores da imunidade adaptativa incluem:

anticorpos (produzidos pelos linfócitos B, após o reconhecimento do antígeno); citocinas e moléculas citolíticas (produzidas pelos linfócitos T, após serem ativados e sofrerem diferenciação) (Leo et al., 2011).

1. Introdução

1.1. Vacinas e vacinação: conceitos gerais

O impacto da vacinação na saúde pública é inegável e esta é uma das mais significativas intervenções para diminuição da morbidade e mortalidade nos últimos dois séculos. Regista-se que seja o maior contributo para a gestão e a erradicação de doenças infecciosas, apenas superado pela distribuição de água potável. A Organização Mundial de Saúde (OMS) calcula que as vacinas evitam entre dois a três milhões de infeções, anualmente (Bonanni & Santos, 2011; Bustreo & Kieny, 2016; Seib et al., 2017).

Os melhores exemplos do papel crucial da vacinação são a declaração de erradicação da varíola em 1980 e a redução – em mais de 99% –, da incidência global da poliomielite. Esta última foi declarada pela OMS como eliminada na Europa em 2002 (G. Gonçalves, Almeida Santos, Sarmiento, Rocha, & Valente, 2003; International Pharmaceutical Federation (FIP), 2016).

O objetivo da vacinação profilática é a indução de uma resposta imunológica específica contra um organismo patogénico (Leroux-Roels, 2010). Pretende-se a criação de memória imunológica, o que é atingido através da utilização de antígenos do microrganismo patogénico cuja infeção se pretende mimetizar. Para que tal aconteça, é necessária a interação entre muitos tipos de células distintas, para que se gere um elevado número de linfócitos B e T de memória (Leo et al., 2011).

No final do século XIX, realizou-se pela primeira vez a inativação e atenuação de microrganismos patogénicos. Nessa altura, concluiu-se que não seria necessário utilizar o microrganismo patogénico inteiro para provocar a indução de imunidade, ou seja, poder-se-ia torná-lo menos patogénico, mas manter a sua imunogenicidade. O desenvolvimento das vacinas profiláticas foi influenciado por este achado, originando o surgimento de vacinas vivas atenuadas e vacinas inativadas (Bonanni & Santos, 2011; Strugnell, Zepp, Cunningham, & Tantawichien, 2011).

Louis Pasteur criou a primeira vacina humana viva atenuada, que se destinou à imunização contra a raiva. Foi também no final do século XIX que surgiram as primeiras vacinas humanas inativadas, contra a cólera, tifoide e peste (Bonanni & Santos, 2011; Hajj Hussein et al., 2015; S. Plotkin, 2014).

Uma **vacina viva (atenuada)** é constituída pelo(s) agente(s) patogénico(s) vivo(s) capaz(es) de se replicar(em), porém com virulência reduzida. É a vacina que melhor

mimetiza uma infeção natural, sendo por norma eficaz com administração de uma só dose (Silvestre & Cordeiro-da-Silva, 2012; Strugnell et al., 2011).

Por outro lado, **uma vacina inativada** é constituída pelo(s) agente(s) bacteriano(s) morto(s), ou inativado(s) – caso dos vírus -, sendo impossível a sua replicação (**vacina inteiras**). Também pode ser constituída por subunidades do agente infeccioso (**vacina fracionada**). Em ambos os casos requer, usualmente, a administração de mais do que uma dose para indução de resposta imunológica. Poderão ser ainda necessárias doses de reforço ao longo da vida (Strugnell et al., 2011).

1.2. Constituintes das vacinas

As vacinas contêm, na sua composição, o antigénio (princípio ativo) capaz de induzir uma resposta imunológica. No entanto, poderão também ter outros componentes, como adjuvantes, conservantes, estabilizadores e/ ou resíduos ou substâncias presentes em quantidades residuais (National Centre for Immunisation Research and Surveillance, 2013).

1.2.1. Adjuvantes

As vacinas inativadas (inteiras ou fracionadas) necessitam muitas vezes de ser adjuvadas, devido ao facto de substâncias desencadeantes da resposta imunológica serem parcial ou totalmente eliminadas no processo de inativação (Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), 2005; Garçon, Leroux-Roels, & Cheng, 2011).

No caso de o mecanismo mimetizar uma infeção natural, como sucede nas vacinas vivas, a presença de adjuvantes é normalmente desnecessária (CHMP, 2005; Garçon et al., 2011).

Os **adjuvantes** permitem uma maior eficácia das formulações, ao possibilitarem uma amplificação, modulação e/ou prolongamento da resposta imunológica desencadeada pelo antigénio ou antigénios presentes nas vacinas (Bonam, Partidos, Halmuthur, & Muller, 2017; Garçon et al., 2011; Leroux-Roels, 2010).

Para além de contribuírem para um aumento da resposta imunológica, espera-se que os adjuvantes possam, entre outros, diminuir a necessidade de administração de vacinações de reforço, ao produzirem uma resposta mais duradoura (Bonam et al., 2017; Garçon et al., 2011).

A ligação entre a imunidade inata e a imunidade adaptativa é um processo fundamental para o desenvolvimento de uma resposta imunológica eficaz, uma vez que a resposta inata é essencial para desencadear a resposta adaptativa. A especificidade dos sinais internalizados pelas APC na imunidade inata irá influenciar a magnitude e qualidade das respostas dos linfócitos B e dos linfócitos T; a natureza da resposta dos linfócitos T e consequentemente a indução de memória imunológica. A utilização de adjuvantes é benéfica, uma vez que estes podem ser utilizados para modular ou amplificar qualquer um dos sinais que constituem a ativação da resposta imunitária inata (Garçon et al., 2011).

É recorrente utilizarem-se várias substâncias para adjuvar uma vacina e alguns dos desafios incluem o desenvolvimento de formulações adequadas à imunossenescência da população idosa e às características da resposta imunológica nos indivíduos imunocomprometidos (Garçon et al., 2011; Leroux-Roels, 2010).

Os **sais de alumínio** foram os primeiros adjuvantes a ser utilizados e encontra-se comprovado que fazem uma ativação direta das células ligadas à imunidade inata. Utilizados nas vacinas destinadas a qualquer grupo etário desde há mais de 80 anos, a segurança está bem documentada (Garçon et al., 2011; Mitkus, King, Hess, Forshee, & Walderhaug, 2011; Petrovsky, 2015).

No processo de fabrico, o antígeno é adsorvido no sal de alumínio, que apresenta uma estrutura complexa. A adsorção é feita através de interações hidrofóbicas e eletroestáticas entre as substâncias. Alguns dos sais mais comumente utilizados incluem hidróxido de alumínio $[Al(OH)_3]$, fosfato de alumínio $(AlPO_4)$ e hidroxifosfato de alumínio $[(Al)_2PO_4SO_4OH]$ (Garçon et al., 2011; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

Aceitam-se que são vários os mecanismos que explicam o efeito adjuvante dos sais de alumínio. Por exemplo, a formação de um depósito no local da injeção (efeito *depot*), contribuindo para libertação mais lenta do antígeno. Por outro lado, a adsorção em sais de alumínio potencia a internalização do antígeno, realizada pelas APC, seja mais eficiente (Leroux-Roels, 2010; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

As **emulsões de óleo-água (O/A)** surgiram depois dos sais de alumínio. Pensa-se que o mecanismo de atuação destas emulsões envolve a imunidade inata, o recrutamento de APC e também a ativação de APC circulantes. Ocorre igualmente, no local de injeção, uma maior persistência antigénica, que resulta na libertação de mais citocinas e numa consequente amplificação do sinal (Garçon et al., 2011; Leroux-Roels, 2010; O'Hagan, Ott, Nest, Rappuoli, & Giudice, 2013; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

O MF59[®] é uma das emulsões O/A com maior sucesso a adjuvar vacinas, tornando-se na primeira que foi aprovada, após cerca de 70 anos sem inovações seguras e eficazes nesta área de estudo. É uma emulsão aplicada em vacinas pandémicas e sazonais contra a gripe. O MF59[®] revela-se mais eficaz que os sais de alumínio, ao garantir uma resposta imunológica mais forte (Garçon et al., 2011; Leroux-Roels, 2010; O'Hagan et al., 2013).

Os **virossomas** são vesículas esféricas lipossómicas com glicoproteínas virais funcionais nas suas membranas, como a neuraminidase e a hemaglutinina. Estas provêm do vírus *Influenza*, são constituídas pelo envelope vazio desse mesmo vírus e como são purificadas, não possuem material genético viral. Esta estrutura facilita a captura de antígenos realizada pelas APC, estando presentes como adjuvantes em formulações da vacina contra a hepatite A (VHA), por exemplo (Bonam et al., 2017; Garçon et al., 2011; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

1.2.2. Conservantes

Os **conservantes** são ainda utilizados no fabrico de vacinas inativadas, apesar de a sua presença ter vindo a diminuir significativamente com os avanços nos processos e produção. Têm como objetivo a prevenção da contaminação bacteriana e/ou fúngica, sendo que alguns dos mais utilizados ao longo dos tempos têm sido o fenol, o formaldeído e o tiomersal. Este último trata-se de um composto de mercúrio historicamente polémico, uma vez que foi sugerido que a exposição a este composto poderia estar associada ao autismo. Apesar de os estudos epidemiológicos realizados não indicarem uma associação entre o tiomersal e o autismo, a Agência Europeia do Medicamento (EMA) tem recomendado que se evite o seu uso ou o de outros compostos de mercúrio (Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2001; Gołoś & Lutyńska, 2015; National Centre for Immunisation Research and Surveillance, 2013; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015; Price et al., 2010; World Health Organization (WHO), 2012).

1.2.3. Estabilizadores

No que concerne aos **estabilizadores**, as substâncias presentes podem ser proteínas como a gelatina; tampões, de que são exemplo as soluções de fosfato e sais (por exemplo cloreto de sódio); entre muitas outras. O propósito da adição dos estabilizadores é garantir, precisamente, a estabilidade da mesma durante o armazenamento. Também são empregues para garantir que o pH permanece dentro de um certo intervalo ou para garantir isotonicidade, por exemplo (National Centre for Immunisation Research and Surveillance, 2013; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

1.2.4. Resíduos ou substâncias presentes em quantidades vestigiais

Algumas substâncias utilizadas no fabrico de vacinas permanecem em quantidades ínfimas na formulação, mesmo após processos como a filtração e centrifugação, que têm como objetivo removê-las. Os resíduos podem ser antibióticos (habitualmente neomicina e/ou polimixina B), cuja adição tem como objetivo evitar o surgimento de contaminantes nos meios de cultura. Os agentes adicionados para inativar vírus, bactérias ou toxinas podem também subsistir em quantidades vestigiais, como é o caso do formaldeído ou do glutaraldeído (National Centre for Immunisation Research and Surveillance, 2013; Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

1.3. Considerações sobre vacinação ao longo do ciclo vital

A diversidade de estudos de imunologia da vacinação permite concluir que, devido à complexidade do sistema imunitário, é necessário que a formulação das vacinas seja adaptada a cada fase do ciclo vital do ser humano: só deste modo será possível contornar as vulnerabilidades de cada grupo especial, bem como garantir uma maior eficácia na vacinação (Siegrist, 2012).

A título de exemplo, vejam-se as vulnerabilidades da população mais idosa, que motivam a necessidade de continuar a investigar, para que se possam formular vacinas que estejam especificamente ajustadas às necessidades deste grupo etário. As alternativas a investigar incluem: alterações na dose; realização de imunizações de reforço; recurso a novos adjuvantes; ou até modificações na via de administração da vacina (Boraschi & Italiani, 2014; J. Gonçalves, 2015; Pera et al., 2015).

A **gravidez** comporta alterações significativas no sistema imunitário da mulher, que têm sobretudo em vista a proteção do feto. Assim sendo, e apesar de não se encontrar

totalmente esclarecido, acredita-se que as alterações no sistema imunitário se centram num reforço da imunidade humoral e numa diminuição da imunidade mediada por células (Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS), 2014; Patil et al., 2017).

O reforço da imunidade humoral poderá justificar-se com uma exposição anterior ao antigénio, por via de uma infeção natural e/ou de uma vacinação prévia. Ainda assim, acredita-se que os títulos poderão não ser protetores para o feto, pois as concentrações de anticorpos nas grávidas revelam-se muitas vezes insuficientes (Raya, Edwards, Scheifele, & Halperin, 2017).

O recurso à imunização da grávida (imunização passiva) é um método seguro, que possibilita a transferência de imunoglobulinas G (IgG) – produzidas pelo organismo da mulher, após a vacinação – para o feto, por via transplacentária. Encontra-se comprovado que estes anticorpos, por serem os de semivida mais longa e aqueles que mais ativamente são transportados pela placenta, são essenciais nos primeiros dois meses de vida do indivíduo (Baxter, Bartlett, Fireman, Lewis, & Klein, 2017; Patil et al., 2017; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

Conforme Patil et al., 2017 sintetizam no seu trabalho de revisão, é através de estratégias de imunização materna que se torna possível a diminuição do número de neonatos prematuros ou com peso inferior ao considerado saudável, sendo que, em última análise, é verdade que se notou um decréscimo no número de óbitos desde que se adota esta estratégia de imunização passiva.

No que toca à vacinação das mulheres grávidas, os aspetos mais relevantes incluem a indicação de que as vacinas vivas (exemplo da vacina combinada contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola – VASPR), não são aconselhadas neste período, devido ao risco de transmissão do microrganismo vivo atenuado para o feto (Direção-Geral da Saúde (DGS), 2016b; Pereira Guerreiro & Moura Plácido, 2015; The American College of Obstetricians and Gynecologists, 2017).

Contrariamente, as vacinas inativadas podem ser administradas a grávidas, exigindo sempre a consulta do Resumo das Características do Medicamento (RCM) respetivo. O Programa Nacional de Vacinação (PNV) estabelece que o segundo e terceiro trimestres da gravidez serão os mais seguros para receber estas vacinas. A Direção-Geral da Saúde (DGS) recomenda inclusive que as grávidas com tempo de gestação superior a 12 semanas sejam vacinadas contra a gripe (DGS, 2016b; Pereira Guerreiro & Moura Plácido, 2015).

A vacinação para a tosse convulsa também está recomendada, encontrando-se referida no PNV, sob a forma de uma vacina combinada, de doses reduzidas, contra difteria, tétano e tosse convulsa (DTPa) (Amaral, Loio, & Ribeiro, 2015; DGS, 2016d).

O sistema imunitário dos **recém-nascidos** apresenta alguma imaturidade imunológica, continuando a existir reservas relativamente à segurança e à capacidade de alcançar a imunogenicidade desejável com a vacinação (Nicoli & Appay, 2017; Saso & Kampmann, 2017).

Desta forma, verifica-se que os neonatos têm um baixo número de APC, sendo que as presentes são ainda imaturas e raramente responderão à estimulação através de PRR. Tal facto resulta em respostas mais fracas por parte dos linfócitos CD4 e CD8 (Nicoli & Appay, 2017).

Por sua vez, os órgãos linfoides secundários (baço e nódulos linfáticos), são igualmente imaturos, o que condiciona o desencadear da resposta humoral. Em consequência, as respostas imunológicas serão de menor duração e menos eficazes. No entanto, independentemente da natureza das respostas, os linfócitos B de memória são criados (Nicoli & Appay, 2017).

Deste modo, as estratégias de imunização materna são muito importantes. Caso a mulher grávida não seja vacinada, encontra-se comprovado que o neonato irá sofrer repercussões diretas, a saber: um decréscimo muito significativo do número de anticorpos contra a tosse convulsa, até às seis semanas de vida, sendo que os títulos se tornarão quase inexistentes por volta dos quatro meses de idade. Em contraste, num bebé cuja mãe tenha sido vacinada com doses reduzidas de DTPa, a concentração de imunoglobulinas é elevada (Baxter, Bartlett, Fireman, Lewis, & Klein, 2017).

Apesar de todas as condicionantes inicialmente expostas quanto à vacinação dos neonatos, a administração de vacinas no início da vida é a melhor estratégia para a redução de mortalidade e morbilidade resultantes de infeções complicadas. Uma das soluções adotadas para contornar as limitações expostas é a primovacinação com várias doses e doses de reforço. A título de exemplo, destaca-se o esquema vacinal contra o vírus da hepatite B, que inclui a primeira dose administrada à nascença (DGS, 2016b; Nicoli & Appay, 2017; Saso & Kampmann, 2017).

Aos dois meses de idade prevê-se a administração da vacina combinada contra a DTPa, a doença invasiva por *Haemophilus influenza b* (Hib), a poliomielite (VIP) e a segunda dose da vacina contra hepatite B (VHB): DTPaHibVIPVHB (DGS, 2016b).

No caso dos **idosos**, verifica-se um declínio na capacidade de resposta imunológica. Deste modo, existe uma maior vulnerabilidade às infeções, com maior risco de recorrência e complicações, como sucede no caso da gripe e da doença pneumocócica. À debilidade da resposta imunitária juntam-se variadas doenças não comunicáveis, cada vez mais prevalentes nas sociedades atuais dos países desenvolvidos, como a diabetes, a doença pulmonar obstrutiva crónica e morbilidade cardiovascular (Siegrist, 2012; Vaccines Europe, 2016).

Com o avançar da idade verifica-se também um aumento nas células em apoptose celular, bem como maior número de fenómenos de stress oxidativo, alterações estas que contribuem para um estado de inflamação basal crónica. Assim, os macrófagos, intervenientes na imunidade inata, mantêm-se continuamente ativados, o que poderá provocar sérios danos tecidulares, entre outras consequências (Boraschi & Italiani, 2014; Goronzy & Weyand, 2013).

As vacinas comercializadas revelam-se menos imunogénicas neste grupo populacional, fruto da imunossenescência que o caracteriza, ou seja, na redução da capacidade de resposta inata e adaptativa do sistema imunitário. O facto de haver uma diminuição acentuada no número de linfócitos T competentes, reflete um declínio na capacidade de produção do timo, cujo epitélio vai involuindo. Ocorre igualmente uma diminuição marcada de determinadas interleucinas (IL), nomeadamente IL-1, IL-3, IL-6 e IL-7, que assumem um importante papel na timopoiese. No entanto, observa-se um elevado número de linfócitos TCD4+ e CD8+ de memória, que resultam da resposta a antigénios (por exemplo, em infeções contraídas ao longo da vida). Constata-se, contudo, que existe mais linfócitos TCD8+, com senescência replicativa. As modificações anteriormente referidas são apenas algumas das alterações quantitativas e também de capacidade de resposta, que se podem verificar nos linfócitos T com o avanço da idade (Boraschi & Italiani, 2014; J. Gonçalves, 2015; Pera et al., 2015; Siegrist, 2012).

Os linfócitos B apresentam também alterações, nomeadamente uma diminuição do seu número à medida que a idade avança, o que prejudica a resposta imunológica dos anticorpos. Por outro lado, verificam-se limitações no repertório destas células na periferia (sangue, baço e nódulos linfáticos) (J. Gonçalves, 2015; Goronzy & Weyand, 2013).

Os idosos apresentam debilidades no sistema imunitário também ao nível das células dendríticas e das células de Langerhans, que irão comprometer o desencadear da resposta imunitária (J. Gonçalves, 2015).

Em suma, a exposição a novos antígenos desencadeia uma resposta em menor escala, com uma avidez inferior e, por conseguinte, menos eficiente (Boraschi & Italiani, 2014).

No âmbito dos progressos na imunização dos idosos, desde 2001 que Portugal integra no PNV uma estratégia centrada na utilização de esquemas de vacinação de reforço, aplicada à imunização com a vacina contra o tétano e difteria, doses reduzidas (Td). No documento cujas orientações foram atualizadas para 2017, encontra-se postulado que a vacina deverá ser administrada aos 65 anos (em todas as pessoas que tenham recebido a última dose há dez ou mais anos) e, posteriormente, de 10 em 10 anos (Correia Paulino, 2010; DGS, 2016b; Ministério da Saúde, 2000).

As indicações para vacinação em indivíduos idosos englobam também outras imunizações fora do PNV, nomeadamente a vacina contra o vírus da gripe, de caráter sazonal, e cuja a gratuitidade está garantida para pessoas com idade igual ou superior a 65 anos. É igualmente recomendada a administração da vacina viva contra a zona (herpes zoster), de nome comercial Zostavax®. De acordo com o descrito no RCM, esta imunização deverá ser dada a partir dos 50 anos, com intervalos de 10 anos entre as administrações (DGS, 2016c; European Medicines Agency (EMA), 2009).

Por fim, considera-se que, além dos grupos de risco definidos, as pessoas idosas beneficiam da introdução da vacina pneumocócica conjugada de 13 serotipos (Pn13) no PNV (situação que se verifica desde 2015) (DGS, 2015).

1.4. Perspetiva acerca da vacinação em Portugal

Os ganhos em saúde obtidos através da vacinação em Portugal e no mundo são inegáveis, uma vez que a realização de imunizações se tem revelado uma das medidas com melhor custo-efetividade (Leça & Freitas, 2017).

Mais recentemente, verificou-se que o papel dos farmacêuticos é considerado cada vez mais essencial para a prossecução dos objetivos de vacinação, sendo que os dados mostram como esta classe profissional tem feito um trabalho notório neste âmbito (Jacinto et al., 2015).

1.4.1. O impacto do Programa Nacional de Vacinação

O PNV surgiu em 1965, com a primeira campanha centrada na vacinação contra a poliomielite, revolucionando totalmente o panorama da saúde em Portugal. Até então, a

cobertura vacinal era mínima e as infecções graves que culminavam em morte eram comuns (Freitas, 2015).

Desde o seu aparecimento e à data da comemoração dos 50 anos da sua implementação, foram vacinadas mais de 7 milhões de crianças e milhões de adultos. Salienta-se a erradicação de algumas doenças e a diminuição da mortalidade infantil como algumas das consequências positivas mais evidentes (Fernandes & Freitas, 2017; Freitas, 2015).

O PNV é anualmente revisto, nomeadamente no que concerne aos esquemas vacinais, para que estes estejam em concordância com as características epidemiológicas do país. Na **Figura 1** é possível verificar a introdução de novas imunizações no plano ao longo dos anos, constatando-se a amplificação do espectro de vacinas administradas (Fernandes & Freitas, 2017).

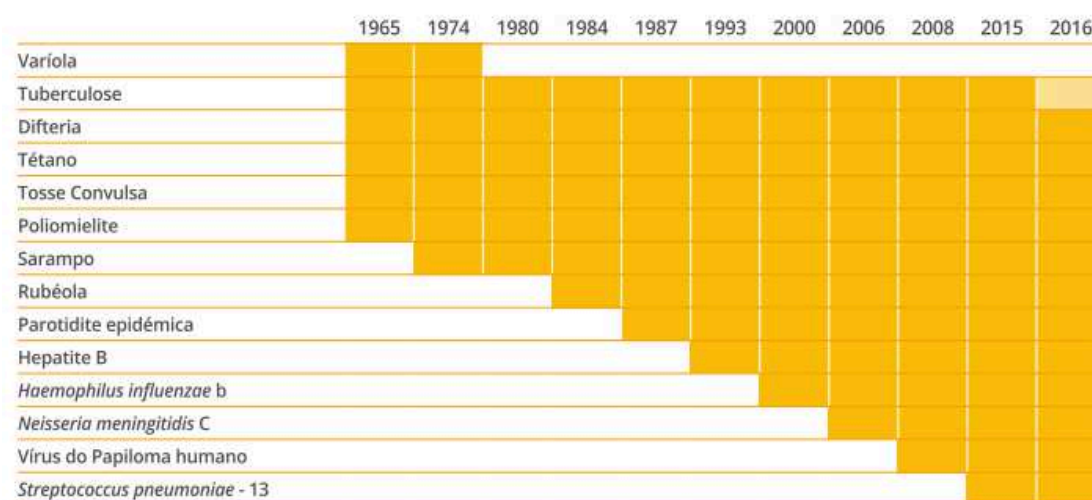


Figura 1 - Evolução do PNV de 1965-2016. Fernandes & Freitas (2017).

A taxa de cobertura vacinal é anualmente objeto de análise, para que se verifique se as metas propostas foram atingidas. A avaliação é feita em coortes de nascimento (correspondentes a idades-chave), individualmente para cada vacina constante do PNV. Os resultados são muito positivos, indicando uma cobertura $\geq 95\%$ para as vacinas em geral (DGS, 2016a; Fernandes & Freitas, 2017).

O programa estipula a administração de 11 vacinas em indivíduos com menos de 18 anos de idade. Para as raparigas recomenda-se ainda a imunização contra infeções por vírus do Papiloma humano (HPV). Durante toda a vida, sugere-se que todas as pessoas

se vacinem periodicamente contra o tétano e a difteria (DGS, 2016b; Fernandes & Freitas, 2017).

De acordo com as vacinações anteriores, idade e fatores de risco, são igualmente aconselháveis as vacinas contra sarampo, rubéola e poliomielite, durante toda a vida. Por fim, no caso das grávidas, recomenda-se fortemente uma dose de vacina contra a tosse convulsa em cada gravidez (DGS, 2016b; Fernandes & Freitas, 2017).

O PNV sempre foi um programa universal e gratuito para a população, totalmente financiado pelo orçamento do Estado. As vacinas são administradas por enfermeiros em centros de saúde ou hospitais. Importa relevar que os profissionais de saúde têm sido um agente essencial de ação e sensibilização, aliando a sua atuação com a da comunicação social na educação das populações (Fernandes & Freitas, 2017; Freitas, 2015).

1.4.2. O papel dos farmacêuticos

A farmácia comunitária constitui um local privilegiado de interação com a população de todas as faixas etárias para prestação de aconselhamento farmacoterapêutico. No que concerne à vacinação em particular, as farmácias tornaram-se um agente essencial para o aumento da cobertura vacinal da população, uma vez que são espaços acessíveis com profissionais de saúde altamente qualificados. Este facto suportado pela evidência científica, encontra-se especialmente documentado no caso da administração da vacina contra a gripe (Jacinto et al., 2015; WHO, 1994).

Em Portugal, na Portaria 1429/2007 de 2 de novembro, encontra-se legislada a administração de vacinas e de outros medicamentos injetáveis por farmacêuticos, na farmácia comunitária, à semelhança do que já se verificava desde a década de 1990 nos Estados Unidos da América (EUA) e, mais recentemente, nalguns países europeus (FIP, 2016; Jacinto et al., 2015).

O papel do farmacêutico comunitário envolve a consciencialização do utente para a necessidade da prevenção através da imunização. Este processo é particularmente importante nas campanhas de vacinação contra a gripe, através da sensibilização junto dos idosos mais frágeis, referenciando-os a uma consulta média, para avaliação do seu estado de saúde geral e obtenção de uma prescrição. Cabe ao farmacêutico informar o doente acerca do serviço de vacinação que se encontra ao dispor na farmácia (FIP, 2016).

É de salientar que o papel dos farmacêuticos é o de complementar a vacinação das populações, cingindo-se, portanto, a vacinas que não pertençam ao PNV. Estas imunizações incluem a vacina contra a gripe sazonal, a vacina antipneumocócica, a vacina

contra a hepatite B, entre outras. A formação terá de ser reconhecida pela Ordem dos Farmacêuticos e abrange não só a administração de injetáveis em si, mas também a forma como lidar com eventuais reações anafiláticas e noções de suporte básico de vida (FIP, 2016; Jacinto et al., 2015).

O cumprimento da legislação e das regras inerentes ao serviço de vacinação na farmácia são da responsabilidade do seu diretor técnico, de acordo com o deliberado pela Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde (INFARMED, I.P.) (INFARMED, 2010).

1.5. Enquadramento regulamentar

As vacinas são formulações farmacêuticas que necessitam de um elevado nível de regulação, uma vez que são medicamentos complexos e com um ciclo de vida consideravelmente longo. Algumas vacinas encontram-se no mercado desde a década de 50 sem sofrer alterações significativas na sua composição (Plotkin, Robinson, Cunningham, Iqbal, & Larsen, 2017; WHO, 2014).

A introdução de uma vacina inovadora no mercado segue o Procedimento Centralizado (PC), especialmente no caso das vacinas recombinantes. Sucintamente, este tipo de procedimento permite a análise da documentação submetida pelo requerente da Autorização de Introdução no Mercado (AIM). O processo implica a participação do Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) da EMA, que poderá recomendar ou rejeitar a autorização. No caso de se verificar a primeira opção, será a Comissão Europeia (CE) a fornecer a AIM válida em todos os estados-membros da União Europeia (UE) (Klug, Celis, Ruepp, & S. Robertson, 2014). As principais fases do procedimento encontram-se esquematizadas na **Figura 2**.

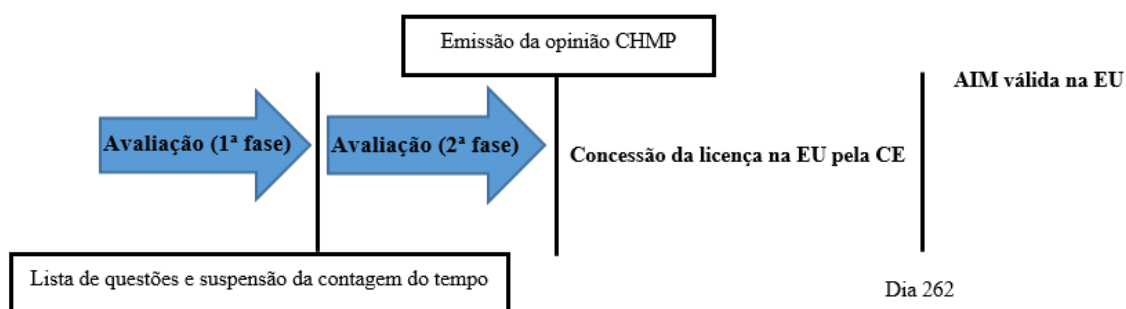


Figura 2 - Esquematização do processo de PC. Adaptado de: Klug et al. (2014).

Neste seguimento, a EMA definiu como prioritária a criação de documentos com diretrizes específicas acerca da informação e apresentação dos conteúdos referidos no *Summary of Product Characteristics* (SmPC)/RCM. A EMA considerou igualmente necessário a transmissão de informação sobre a rotulagem e o Folheto Informativo. Importa salientar que estes documentos são complementares aos previamente publicados para os medicamentos de uso humano no geral, que seguem a legislação europeia (CHMP, 2006b; Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP), 2003).

O tempo médio de produção de uma vacina é muito variável: pode oscilar entre alguns meses (caso da vacina contra a gripe) e os três anos (exemplo de vacinas combinadas hexavalentes) (Plotkin et al., 2017).

O pedido de AIM segue as regras estruturais e de conteúdo dispostas no *Common Technical Document*, que é utilizado na Europa, Japão e Estados Unidos da América. Para o caso europeu, o enquadramento legal desta documentação está estabelecido no Anexo I da Diretiva 2001/83/EC (Klug et al., 2014).

Com a maior brevidade possível, o requerente da AIM deverá apresentar um *Paediatric Investigation Plan* ao *Paediatric Committee* da EMA. A submissão deste plano é essencial, pois indica o conjunto de estudos planeados em crianças com referência às adaptações que forem necessárias na formulação da vacina. Outro documento a submeter, para garante da identificação e explicação do plano de farmacovigilância do requerente, é um *Risk Management Plan* (Klug et al., 2014).

Relativamente à presença de adjuvantes, existem recomendações específicas da EMA, até porque há todo o interesse no desenvolvimento de novos adjuvantes e a sua inclusão tem de estar devidamente fundamentada. A justificação deverá conter evidência científica que suporte o seu uso, bem como garantias de que a quantidade de adjuvante na formulação será a adequada para melhorar a resposta imunológica; direcionar a resposta para o efeito pretendido ou introduzir melhorias no perfil de segurança (CHMP, 2005, 2006b; Klug et al., 2014).

Outro dos âmbitos essenciais inclui a presença de requisitos de qualidade, isto é, uma caracterização exaustiva de todo o processo de fabrico, bem como a inclusão da validação de todos os testes de controlo de qualidade feitos desde o início até à obtenção do produto final. Deverão igualmente constar os ensaios de estabilidade (Klug et al., 2014; Stanley Plotkin et al., 2017).

Na recomendação redigida pela EMA acerca da avaliação clínica de novas vacinas, são explanadas as noções necessárias a cumprir para o desenvolvimento de vacinas

profiláticas contra doenças infecciosas. É ressalvada a relevância dos dados de imunogenicidade obtidos ao longo dos estudos realizados, com especial atenção para a caracterização da resposta imunológica, a presença e persistência de células de memória e também a análise após administração de doses de reforço, entre outros. Por norma não se pretende a realização e apresentação de estudos farmacocinéticos em vacinas, a não ser que esteja a ser testado algum mecanismo inovador, ou quando a vacina tem na sua composição novos adjuvantes ou excipientes (CHMP, 2006b; Klug et al., 2014).

De acordo com a EMA, o RCM é um documento onde constam as condições de utilização oficialmente aprovadas para um determinado medicamento. Inclui a informação essencial acerca da utilização segura e eficaz de um medicamento e destina-se a ser consultado por profissionais de saúde (EMA, n.d.).

Para além dos requisitos exigidos pela EMA, a CE redigiu também uma recomendação acerca dos conteúdos a constar nos RCM (European Comission, 2009).

1.6. Interações medicamentosas envolvendo vacinas

Quando o efeito de um medicamento é modificado pela administração concomitante de outro, considera-se que ocorre uma interação medicamentosa (Kennedy, Brewer, & Williams, 2016).

As interações medicamentosas dividem-se em três categorias, que passarão a ser genericamente explicadas: farmacocinéticas (quando interferem nos processos de absorção, distribuição, metabolismo ou excreção do medicamento); farmacodinâmicas (quando fármacos com ação farmacológica sinérgica ou antagónica são coadministrados); ou farmacêuticas (resultado de uma incompatibilidade física ou química entre as formulações utilizadas, que ocorre antes da administração ao doente) (Becker, 2011; Corrie & Hardman, 2017; Kennedy et al., 2016).

A questão da potencial existência de interações medicamentosas coloca-se usualmente nas vacinas vivas, uma vez que a resposta imunológica à vacinação poderá ser afetada por anticorpos adquiridos por via passiva. A consequência poderá ser uma seroconversão deficiente ou mesmo uma ausência de seroconversão. Acredita-se que a administração de imunoglobulinas ou derivados do sangue poderá estar na génese desta interação (Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

Deste modo, considera-se que a coadministração de imunoglobulinas com vacinas vivas é normalmente desaconselhada, apesar de a existência de interação estar dependente

da dose de imunoglobulina administrada e da sua semivida (Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

Contrariamente, não se considera que a coadministração de vacinas inativadas possa interferir na resposta imunológica, regra geral. O mesmo se aplica a imunoglobulinas e derivados do sangue, que poderão ser administrados com qualquer intervalo de tempo em relação a vacinas inativadas (Pereira Guerreiro & Mota Filipe, 2015).

Outro aspeto inclui a utilização profilática de paracetamol (habitualmente em crianças), quando se regista um aumento da temperatura corporal após a vacinação. Tal poderá constituir uma potencial interação medicamentosa (Wysocki et al., 2017).

Por fim destaca-se que a imunossupressão iatrogénica poderá também interferir com a resposta imunológica à vacinação. Todavia, a DGS ressalva que a terapêutica imunossupressora tópica ou inalada, assim como os corticosteroides de substituição, não constituem contraindicações para a vacinação (DGS, 2016b).

1.7. Objetivo

O objetivo deste trabalho é descrever a informação sobre interações medicamentosas das vacinas presente nos RCM.

Tratando-se de um estudo piloto restringiu-se o objeto de estudo a vacinas aprovadas por procedimento centralizado.

2. Métodos

2.1. Extração dos dados

A seleção dos RCM realizou-se no sítio eletrónico da EMA (<http://www.ema.europa.eu>), uma vez que se pretendeu compilar todos os RCM referentes a vacinas aprovadas por procedimento centralizado na UE à data de 18 de fevereiro de 2017. A **Figura 3** especifica o procedimento adotado.

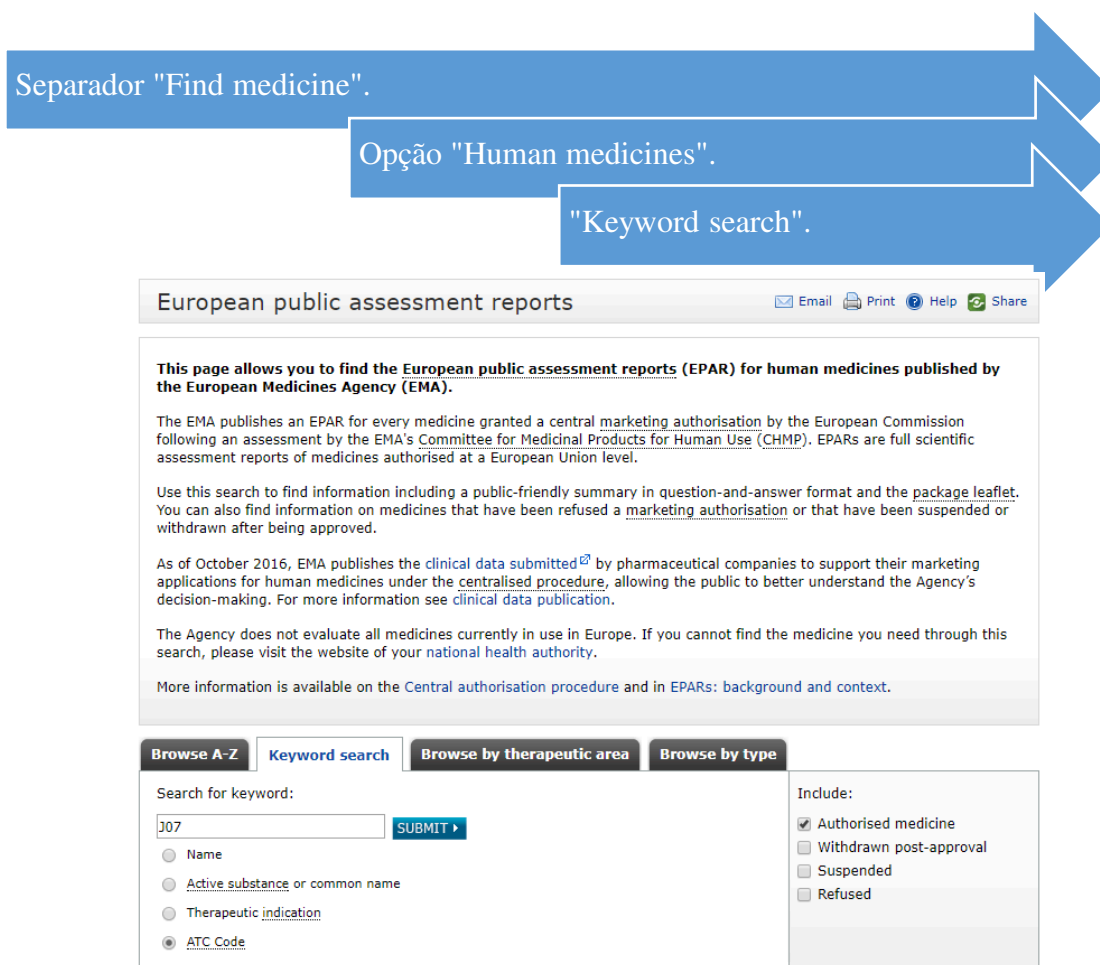


Figura 3 - Procedimento para obtenção dos RCM das vacinas no sítio eletrónico da EMA.

A pesquisa descrita na **Figura 3** originou um total de 38 vacinas. Para ter acesso aos RCM selecionou-se cada vacina individualmente (**Figura 4**), obtendo-se depois informação sobre a vacina no separador “Product Information”, em inglês. Importa frisar que o documento obtido inclui o RCM - Anexo I e outros anexos necessários para efeitos regulamentares, mas que não foram objeto de estudo neste trabalho.



Name	Active substance	Therapeutic area	Date of authorisation / refusal		Status
Adjuvax (previously Pandemic influenza vaccine (H5N1) (split virion, inactivated, adjuvanted) GlaxoSmithKlin e Bionnola)	split influenza virus, inactivated, containing antigen: A/Vietnam/1194/2004 (H5N1) live strain used (NDSRG-14)	Disease Outbreaks Immunization Influenza, Human	10/10/2009		Authorised
Aflunov	influenza virus surface antigens (haemagglutinin and neuraminidase) of strain: A/turkey/Turkey/1/05 (H5N1)-like strain (NDSRG-13)	Disease Outbreaks Immunization Influenza, Human	29/11/2010		Authorised
Amvixir	hepatitis-A virus (inactivated) / hepatitis-B surface antigen	Hepatitis A Hepatitis B Immunization	30/08/2002		Authorised
Bexsero	recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group-B NHSa fusion protein / recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group-B NadA protein / recombinant <i>Neisseria meningitidis</i> group-B fHbp fusion protein / outer membrane vesicles from <i>Neisseria meningitidis</i> group-B strain NZ98 / 254 measured as amount of total protein containing the PorA P1.4	Meningitis, Meningococcal	14/01/2013		Authorised
Cervarix	human papillomavirus1 type 16 L1 protein / human papillomavirus type 18 L1 protein	Immunization Papillomavirus Infections Uterine Cervical Dysplasia	20/09/2007		Authorised

Figura 4 - Excerto de listagem dos RCM das vacinas obtidos no sítio eletrónico da EMA.

Foi atribuído a cada RCM um identificador numérico único, para que se abolisse a referência ao nome comercial do medicamento, bem como para facilitar a identificação.

Construiu-se seguidamente um ficheiro Excel[®], que incluía as seguintes variáveis sobre cada vacina:

1. Forma farmacêutica;
2. DCI (Denominação Comum Internacional);
3. Forma de apresentação do antigénio: “vacina viva” ou “vacina não viva”;
4. Presença de adjuvante(s).

A variável “data da última atualização do RCM” foi expressa através do agrupamento de todos os 38 RCM em blocos temporais, de acordo com a data da última atualização de cada um deles. Ao verificar-se que o mais antigo teria sido atualizado em

01-2015, criaram-se os seguintes grupos temporais, nos quais os RCM foram agrupados, com base no mês e ano:

- 1º Semestre de 2015;
- 2º Semestre de 2015;
- 1º Semestre de 2016;
- 2º Semestre de 2016 até fevereiro de 2017 (inclusive) – coincidindo com a data em que se finalizou a extração da base de dados.

Adicionalmente foi avaliada a informação sobre interações descrita nas secções 4.3, 4.4 e 4.5 de cada RCM. Exclui-se do âmbito deste trabalho as interações entre alimentos e bebidas, abordando-se apenas as interações entre vacinas e entre vacinas e outros medicamentos.

É na secção 4.5 do RCM, designada “Interações medicamentosas e outras formas de interação”, que deve ser apresentada informação sobre coadministrações, distinguindo as situações em que foram feitos ensaios clínicos dos casos em que se referem apenas princípios gerais. Caso não existam estudos com uma vacina que tenha elevada probabilidade de ser coadministrada com a do RCM em análise, o RCM deverá mencioná-lo claramente (CHMP, 2006a). A orientação da Comissão Europeia sobre o resumo das características do medicamento recomenda que as interações referidas noutras secções do RCM sejam devidamente descritas na secção 4.5, com a respetiva referência cruzada (European Commission, 2009). Em particular, poderá existir informação sobre interações medicamentosas na secção 4.3 do RCM, em caso de contraindicação ao uso concomitante, e na secção 4.4, no caso de uso concomitante não recomendado ou precaução (European Commission, 2009). No que respeita especificamente às vacinas, a EMA sugere que os fatores associados com uma diminuição da resposta imunológica sejam referidos na secção 4.4 do RCM (CHMP, 2006a).

A **Figura 5** apresenta a operacionalização das variáveis respeitantes à informação sobre interações nas secções 4.3. e 4.4.

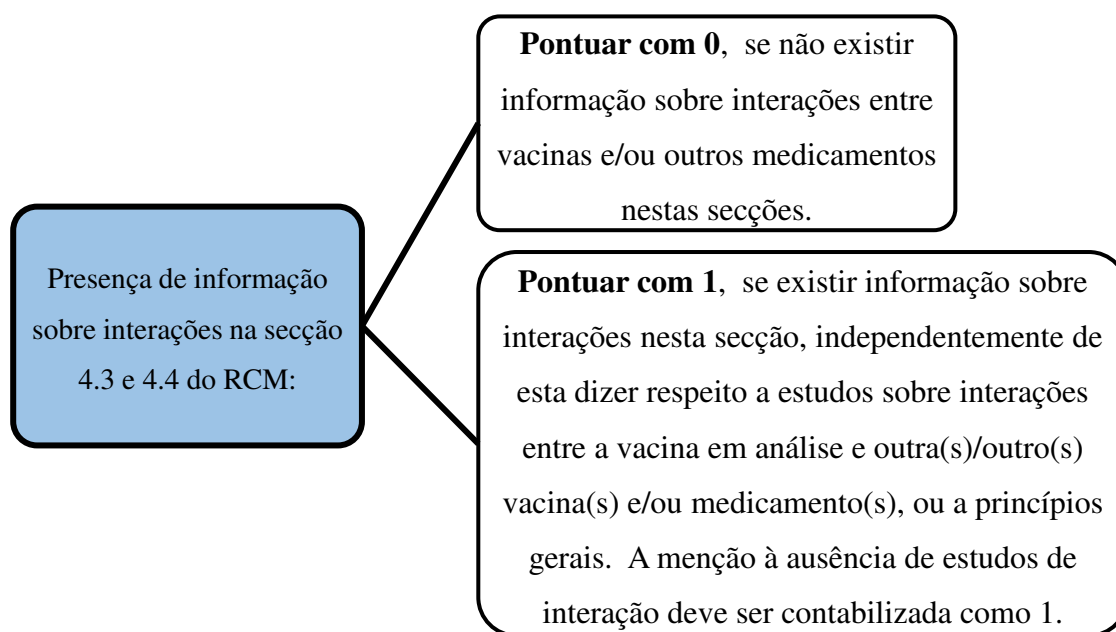


Figura 5 - Operacionalização das variáveis referentes à presença de informação sobre interações na secção 4.3 e 4.4 do RCM.

Avaliou-se também a presença de informação sobre interações na secção 5.1 do RCM” (**Figura 6**). Esta secção destina-se à apresentação dos resultados mais relevantes dos ensaios clínicos realizados, focando-se essencialmente em medidas de eficácia do medicamento, com destaque para os grupos populacionais estudados, podendo ser feitas segmentações por idade. A EMA estabelece também que esta secção poderá incluir estudos realizados em populações especiais (como por exemplo em indivíduos imunocomprometidos) (CHMP, 2006a). Assim, antecipou-se a possibilidade da menção de estudos de coadministração nesta secção.

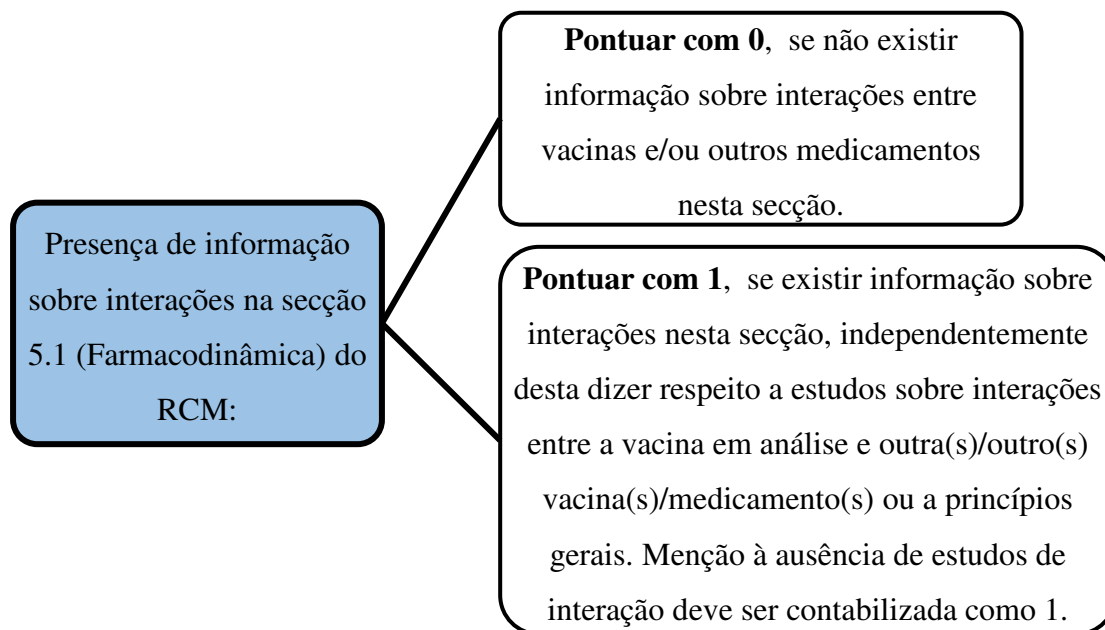


Figura 6 - Operacionalização da variável “Presença de informação sobre interações na secção 5.1 (Farmacodinâmica) do RCM”.

Para além de se avaliar a presença de informação sobre interações nas secções 4.5, 4.3, 4.4. e 5.1, conforme descrito nos parágrafos anteriores, avaliou-se também a natureza da informação, nomeadamente no que respeita à menção a estudos sobre potenciais interações (**Figura 7**).

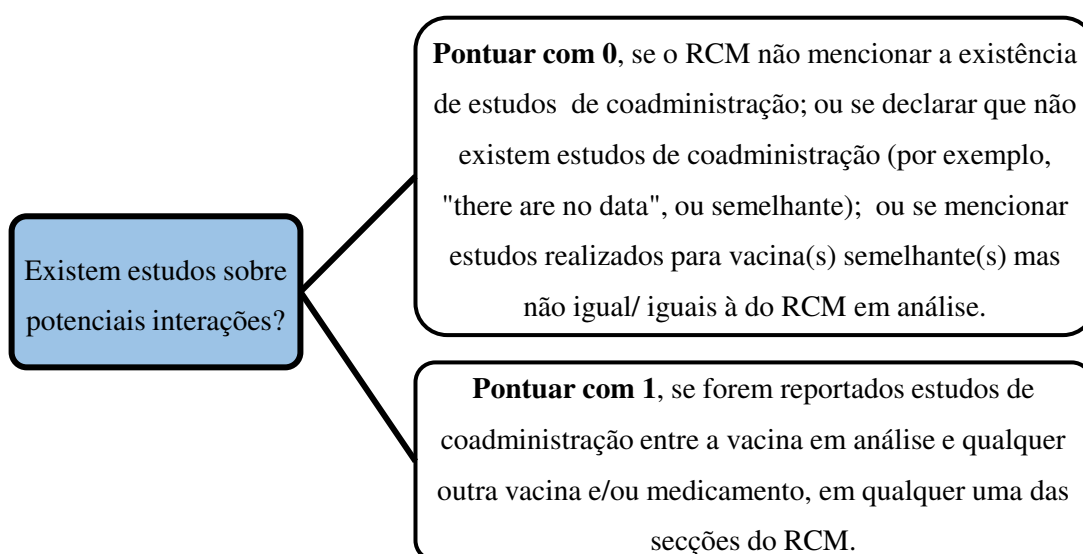


Figura 7 - Operacionalização da variável “Existem estudos sobre potenciais interações?”.

Importa destacar que se inferiu a existência de estudos de coadministração em situações em que consta a possibilidade de administração concomitante, com recurso a expressões como “can be administered”, “may be administered” ou outras expressões idênticas; pontuando-se estes casos com 1.

As interações estudadas foram contabilizadas em pares de interações (ou trios de interações, quando especificamente referido no RCM), como se exemplifica na **Tabela 1**.

Tabela 1 - Exemplos da operacionalização do critério "Descrição das potenciais interações estudadas"

Nº do RCM	DCI da vacina	Pares de potenciais interações estudadas
3	Vacina contra a hepatite A e hepatite B (VHAB)	VHAB + Vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa, doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b e poliomielite (DTPaHibVIP) VHAB + VASPR
5	Vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano [tipos 16, 18] (HPV-16,18)	HPV-16,18 + DTPa HPV-16,18+ Vacina contra difteria, tétano, tosse convulsa e poliomielite (DTPaVIP) HPV-16,18 + VHAB HPV-16,18 + VHB

No caso do RCM referir potenciais interações com vacinas não combinadas e combinadas, sem especificar essas combinações, contabilizaram-se apenas os pares correspondentes à vacina em análise e vacinas não combinadas, sendo colocada uma nota numa coluna da tabela do ficheiro destinada a observações, referindo que o RCM também admitia as mesmas possíveis interações para as vacinas combinadas. Apresenta-se um exemplo desta situação na **Tabela 2**.

Tabela 2 - Exemplo da operacionalização da variável "Descrição das potenciais interações estudadas".

Nº do RCM	DCI da vacina	Pares de potenciais interações descritas
4	Vacina contra doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo B (4C-MenB)	4C-MenB+ vacina contra a difteria; 4C-MenB + vacina contra o tétano; 4C-MenB + vacina contra a tosse convulsa acelular (Pa); 4C-MenB + vacina contra doença invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> b (Hib); 4C-MenB + vacina inativada contra a poliomielite (VIP); 4C-MenB + VHB; 4C-MenB + Pn7; 4C-MenB + vacina contra o sarampo; 4C-MenB + vacina contra a parotidite epidémica; 4C-MenB + vacina contra a rubéola; 4C-MenB + vacina contra a varicela; 4C-MenB + vacina contra doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> do grupo C (MenC); 4C-MenB + paracetamol.

A contagem do número de potenciais interações estudadas foi feita nos termos expressos pelo RCM, isto é, se o estudo foi realizado com vacinas combinadas estas foram contabilizadas num par e não separadamente, como se ilustra:

- *When [RCM 3] was administered concomitantly with, but as a separate injection to a combined diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated poliomyelitis and Haemophilus influenzae type b vaccine (DTPa-IPV+Hib) or with a combined Measles-Mumps-Rubella vaccine (...).*

Da mesma forma quando o RCM mencionava um grupo de vacinas sem as especificar, estas foram contabilizadas num par e não separadamente. Tal sucedeu no caso concreto das vacinas pneumocócicas conjugadas (PCV):

- [RCM 30] *can be given concomitantly with (...) pneumococcal conjugate vaccine (...);*
- *Data on concomitant administration of [RCM 13] with a pneumococcal polysaccharide conjugate vaccine (...).*

Por fim, contabilizaram-se como vacinas distintas quando estas apresentavam diferenças quanto ao antígeno, nomeadamente a sua natureza, como no caso da Pa ou da vacina contra a tosse convulsa de célula completa (*whole-cell*) (Pw):

- [RCM 30] *can be given concomitantly with any of the following monovalent or combination vaccines (...): diphtheria-tetanus-whole cell pertussis vaccine (DTPw), diphtheria-tetanus-acellular pertussis vaccine (DTPa), (...).*

No caso de o antígeno ser o mesmo (situação da MenC, conjugada com toxóide tetânico ou toxóico diftérico), contabilizou-se somente uma vacina (e consequentemente um par de interação).

No que toca a interações entre as vacinas em análise e outros medicamentos, avaliou-se especificamente a informação respeitante a imunossuppressores e imunoglobulinas. Criaram-se três variáveis para quantificar e qualificar a informação disponível nos RCM estudados, tanto para os imunossuppressores, como para as imunoglobulinas, conforme esquematizado na **Figura 8** para os imunossuppressores.

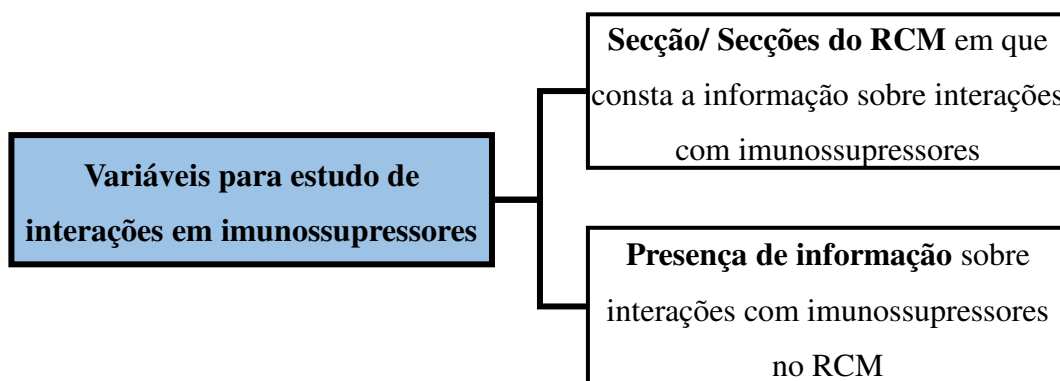


Figura 8 - Esquematização das variáveis criadas para estudo de interações em imunossuppressores.

No que diz respeito à operacionalização das variáveis anteriores, os esquemas das **Figuras 9 e 10** pretendem ilustrar os critérios adotados para os imunossupressores; procedeu-se da mesma forma para as imunoglobulinas.

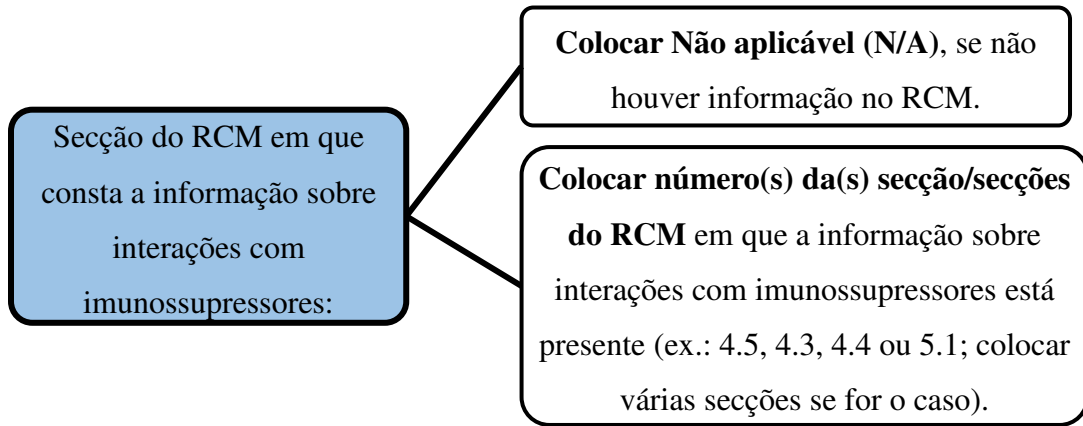


Figura 9 - Operacionalização da variável "Secção do RCM em que consta a informação sobre interações com imunossupressores".

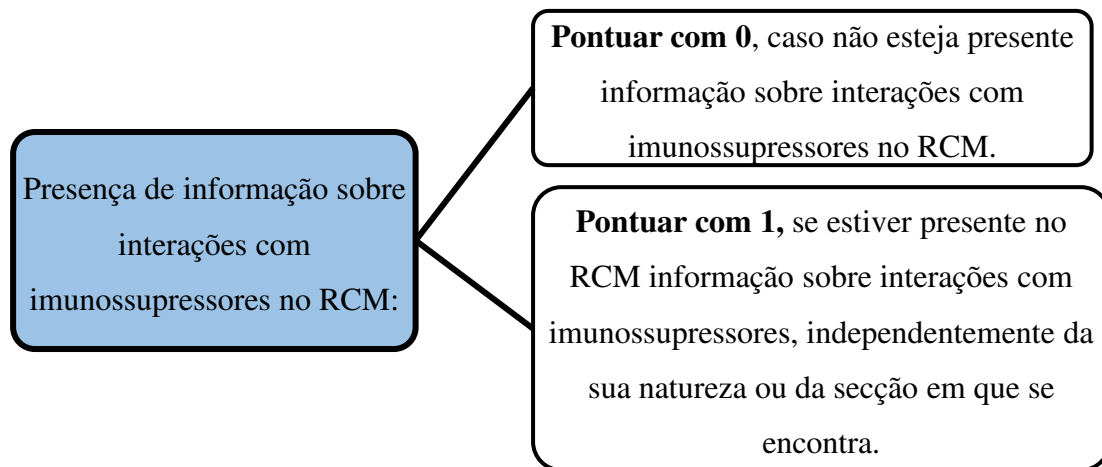


Figura 10 - Operacionalização da variável "Presença de informação sobre interações com imunossupressores no RCM".

Uma outra variável cuja análise se julgou importante, foi a quantificação e natureza das recomendações referidas pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado (TAIM) na secção 4.5, direccionadas para a administração concomitante de outra(s) vacina(s) e/ ou medicamento(s), conforme esquematizado na **Figura 11**.

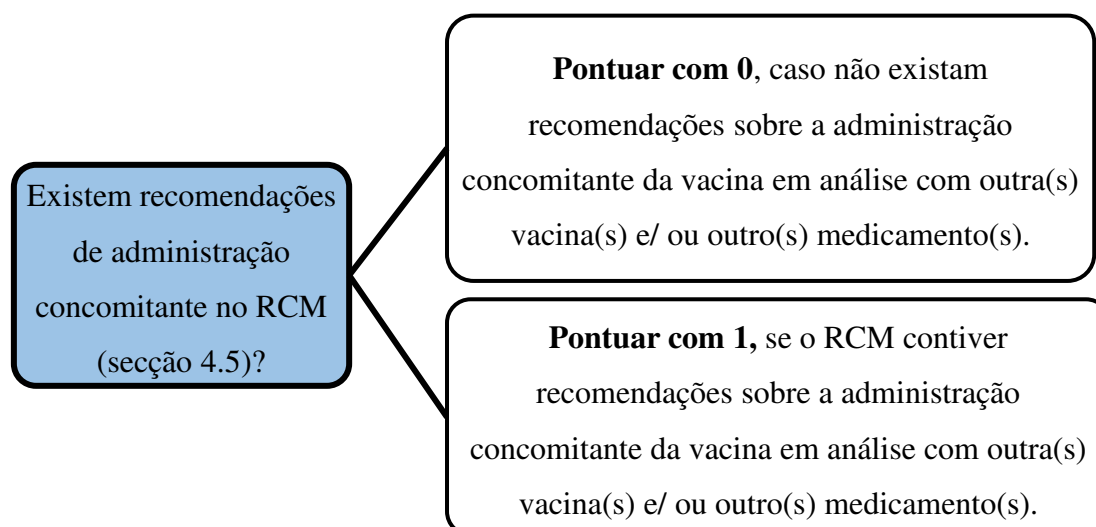


Figura 11 - Operacionalização da variável "Existem recomendações de administração concomitante no RCM (secção 4.5)?".

Em seguida, criou-se outra variável intitulada “Descrição das recomendações”, em que se colocou o termo “N/A” no caso de não existirem recomendações de coadministração (conforme descritas no esquema da **Figura 12**). No caso de existirem recomendações, transcreveu-se a menção do RCM.

2.2. Tratamento e análise dos dados

Após a extração de dados para um ficheiro em Excel[®], procedeu-se a uma série de verificações para cada RCM, com vista a garantir a sua exatidão:

- Se na coluna “existem estudos sobre interações?” constasse zero, na coluna “descrição das interações estudadas” deveria constar “N/A” e vice-versa;
- Se na coluna “descrição das interações estudadas” estivesse “N/A”, então na coluna referente a “número de interações estudadas” deveria constar “N/A” e vice-versa;
- O “número de interações estudadas” deveria corresponder ao somatório de “número de interações vacina-vacina” e “número de interações vacina-outro(s) medicamento(s)”.

Os dados das variáveis seguintes foram considerados as principais medidas de resultado deste estudo, tendo sido exportados para serem tratados com estatística descritiva em SPSS. Quando oportuno, foram calculadas medidas de tendência central e de dispersão de algumas das variáveis:

- “Forma farmacêutica normalizada”;
- “Forma de apresentação do antígeno normalizada”;
- “Presença de adjuvante(s)”;
- “Presença de informação relativa a potenciais interações entre vacinas e/ou outros medicamentos na secção 4.4 do RCM”;
- “Presença de informação relativa a potenciais interações entre vacinas e/ou outros medicamentos na secção 4.3 do RCM”;
- “Presença de informação relativa a interações entre vacinas e/ou outros medicamentos na secção 5.1 do RCM”;
- “Existem estudos sobre potenciais interações?”;
- “Número total de potenciais interações estudadas”;
- “Número de potenciais interações vacina-vacina”;
- “Número de potenciais interações vacina-outro(s) medicamento(s)”;
- “Secção do RCM em que consta a informação sobre interações com imunossupressores”;
- “Presença de informação sobre interações com imunossupressores no RCM”;
- “Secção do RCM em que consta a informação sobre interações com imunoglobulinas”;
- “Presença de informação sobre interações com imunoglobulinas no RCM”;
- “Existem recomendações?”;
- “Data de aprovação do RCM”.

3. Resultados

3.1. Caracterização da amostra

No global os RCM da amostra apresentam-se atuais no momento da extração dos dados, conforme ilustrado pela **Figura 12**. Cerca de um terço destes RCM (n=16) tinham sido atualizados pela última vez entre janeiro e fevereiro de 2017.

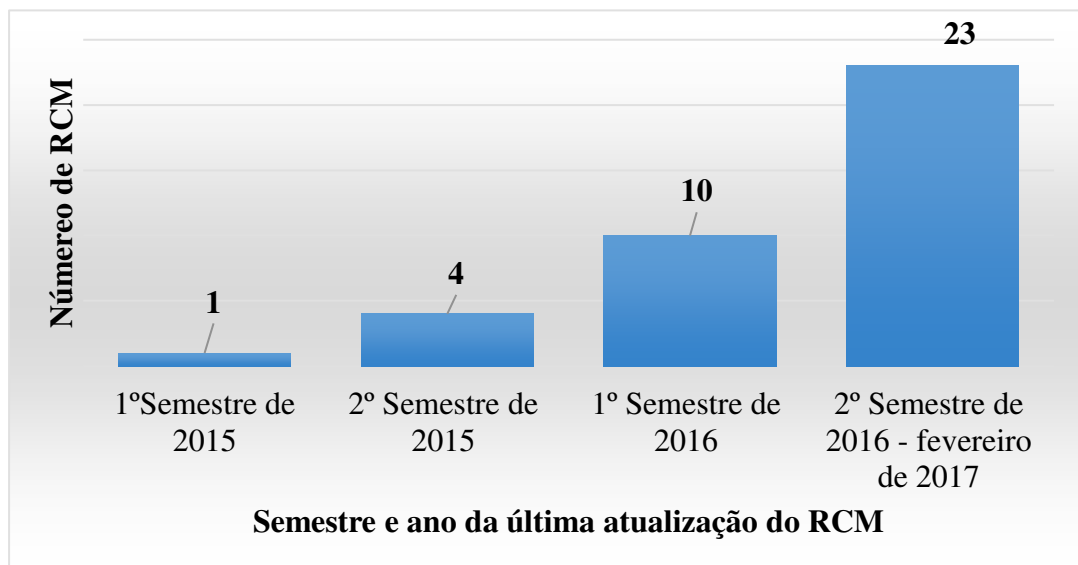


Figura 12 - Distribuição das datas da última atualização dos RCM por semestre e ano.

A **forma farmacêutica** das vacinas é mencionada nos 38 RCM, sendo que a mais prevalente é a suspensão para injeção (76,3%; n=29), conforme ilustrado na **Figura 13**.

A emulsão para injeção constitui a forma de apresentação de duas das vacinas contra a gripe pandémica. Em ambas os antígenos apresentam-se sob a forma de suspensão e o adjuvante sob a forma de emulsão; após reconstituição obtém-se uma emulsão para injeção.

A suspensão para administração oral é a forma farmacêutica da vacina contra a cólera e também de uma vacina contra o rotavírus.

A suspensão para administração nasal é representada por uma vacina contra a gripe e também por outra vacina contra a gripe pandémica.

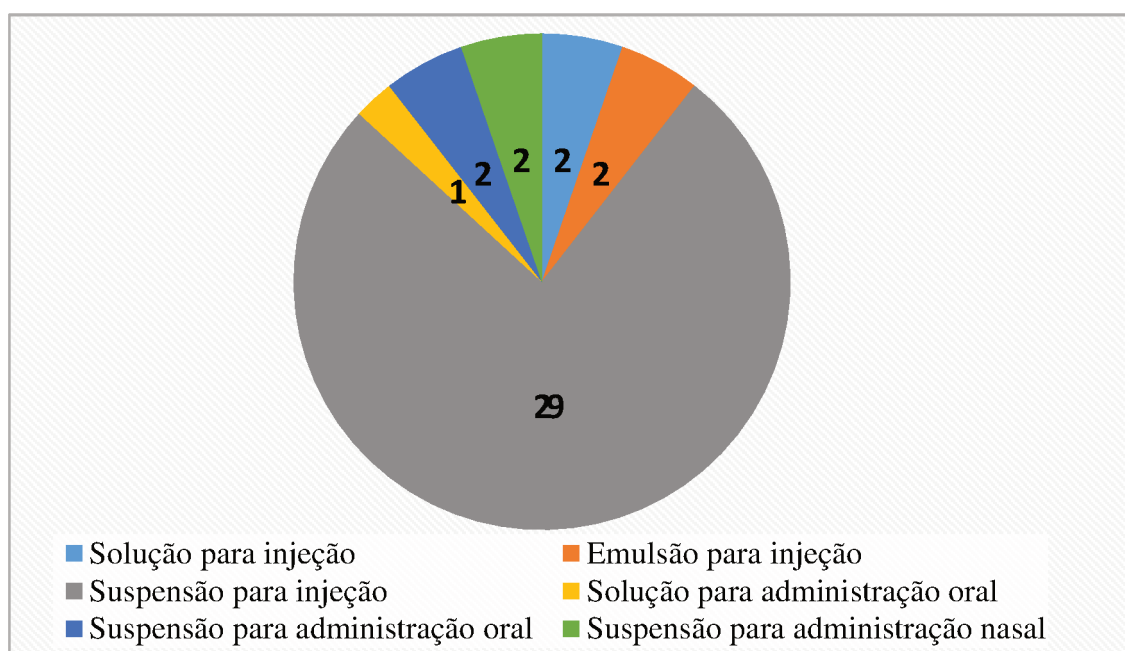


Figura 13 - Formas farmacêuticas das vacinas estudadas.

Verificou-se que a maioria das vacinas da amostra é “não viva” (78,9%; n=30). Entre as oito vacinas vivas (21,1%) incluem-se uma vacina contra a gripe pandémica (H5N1) e uma vacina contra a gripe sazonal, ambas em suspensão nasal, a vacina contra a varíola, a vacina combinada contra sarampo, parotidite epidémica e rubéola e as vacinas contra o rotavírus.

A maioria das vacinas estudadas são adjuvadas (57,9%; n= 22). Para além das oito vacinas vivas, que não apresentam adjuvante na sua composição, existiam igualmente oito vacinas “não vivas” sem adjuvante. Nestas incluem-se a vacina contra a cólera e algumas vacinas contra a gripe, por exemplo.

Os sais de alumínio são os adjuvantes mais comuns, presentes em 18 vacinas da amostra. Numa das vacinas encontram-se em associação com o ASO4 e noutra vacina em associação com o ASO4C. O MF59[®] é utilizado em apenas duas vacinas; assim como o ASO3.

3.2. Descrição da informação sobre interações na amostra

Quatro (10,5%) dos 38 RCM analisados reportam informação **sobre interações na secção 4.3**. No geral, as interações descritas dizem respeito a terapêuticas com imunossuppressores, conforme ilustram os exemplos da **Tabela 3**.

Tabela 3 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 4.3 do RCM.

Nº do RCM	DCI da vacina	Informação (secção 4.3 do RCM – Contraindicações)
8	Vacina contra a gripe	<p><i>4.3 – Contraindications: Children and adolescents younger than 18 years of age receiving salicylate therapy because of the association of Reye’s syndrome with salicylates and wild type influenza infection.</i></p> <p><i>[RCM 8] is not contraindicated for use in (...) individuals who are receiving topical/inhaled corticosteroids or low dose systemic corticosteroids or those receiving corticosteroids as replacement therapy, e.g. for adrenal insufficiency.</i></p>
20	VASPR	<p><i>[RCM 20] is not contraindicated in individuals who are receiving topical or low dose parenteral corticosteroids (e.g. for asthma prophylaxis or replacement therapy).</i></p>

Dos quatro RCM com informação sobre potenciais interações na secção 4.3, apenas o RCM 8 apresenta uma referência unidirecional da secção 4.5 para a secção 4.3 do documento, referente à terapêutica com salicilatos. Os restantes RCM não apresentam referência entre as secções supramencionadas, ou seja, é apresentada na secção 4.3

informação que não consta na secção 4.5. Ainda assim, importa destacar o caso do RCM 38 (vacina contra o herpes zoster), que utiliza referência cruzada, mas com a secção 4.8 e referência unidirecional com a secção 5.1, conforme se apresenta de seguida:

- *[RCM 38] is not contraindicated for use in individuals who are receiving topical/inhaled corticosteroids or low-dose systemic corticosteroids or in patients who are receiving corticosteroids as replacement therapy, e.g., for adrenal insufficiency (see sections 4.8 and 5.1):*
- *4.8 – Undesirable effects: d. Special populations – Adults on chronic/maintenance systemic corticosteroids: In subjects 60 years of age or older who were receiving chronic/maintenance systemic corticosteroid therapy at a daily dose equivalent of 5 to 20 mg of prednisone for at least 2 weeks prior to enrollment, and 6 weeks or more following vaccination, the safety profile was generally comparable to that seen in the Adverse Event Monitoring Substudy of the SPS (see sections 4.3 and 5.1).*

No que concerne à **informação na secção 4.4 do RCM**, a maioria (78,9%; n= 30) apresenta informação sobre potenciais interações medicamentosas. À exceção de um RCM, a informação dizia sempre respeito a interações com imunossuppressores (**Tabela 4**).

Tabela 4 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 4.4 do RCM.

Nº do RCM	DCI da vacina	Informação (secção 4.4 do RCM – Precauções)
6	Vacina contra a cólera	<i>Antibody response in vaccinees with endogenous or iatrogenic immunosuppression may be insufficient.</i>
30	Vacina contra o rotavírus	<i>[RCM 30] should be administered with caution to (...) individuals receiving immunosuppressive therapy.</i>
17	DTPaHibVIPVHB	<i>(...) the rate of febrile reactions is higher when [RCM 17] is co-administered with a pneumococcal conjugate vaccine (PCV7, PCV10, PCV13), or with a measles-mumps-rubella-varicella (MMRV) vaccine, compared to that occurring following the administration of [RCM 17] alone. These reactions were mostly moderate (less than or equal to 39°C) and transient (see sections 4.5 and 4.8).</i>

Dos 29 RCM com menção a potenciais interações com imunossuppressores, dois apresentam referências unidirecionais para a secção 4.3 do RCM e um (RCM 38 – vacina

contra o herpes zoster), tem uma referência cruzada entre as secções 4.3 e 4.4 do RCM. Conforme representado na Tabela 4, apenas o RCM 17 apresenta uma referência que se confirmou ser cruzada com a secção 4.5 do RCM.

Relativamente à **informação na secção 5.1 do RCM**, verifica-se que quatro dos RCM analisados (10,5%) referem estudos sobre potenciais interações nesta secção, enquanto os restantes (89,5%; n=34) não têm qualquer menção neste sentido. Na **Tabela 5** transcrevem-se alguns exemplos.

Tabela 5 - Exemplos de vacinas com menção a potenciais interações na secção 5.1 do RCM.

Nº do RCM	DCI da vacina	Informação (secção 5.1 do RCM - Farmacodinâmica)
19	Vacina contra a encefalite japonesa	<i>The concomitant use of [RCM 19] with inactivated hepatitis A virus (HAV) vaccine (HAVRIX 1440) has been explored in one clinical trial. (...). In an observer-blind Phase 3 study, concomitant administration of [RCM 19] and Rabipur has been studied in adults aged 18 to 65 years of age.</i>
22	Vacina contra doença invasiva por <i>Neisseria meningitidis</i> dos grupos A, C, W135 e Y	<i>DTaP-HBV-IPV/Hib and a 10-valent pneumococcal vaccine were co-administered.</i>

Quanto à variável “**Existem estudos sobre potenciais interações?**”, verifica-se que em 27 RCM (71,1%) existe informação consubstanciada em estudos realizados pelo TAIM. Entre os 11 RCM que não incluem estudos sobre potenciais interações, incluem-se os respeitantes a: três vacinas contra a gripe pandémica; uma vacina contra a pré-

pandemia da gripe (H5N1); quatro vacinas contra a gripe; vacina contra a varíola; a uma VHB e a uma VHAB.

Em média o **número total de potenciais interações estudadas** por RCM foi cerca de quatro, sendo que estes apresentam uma dispersão considerável (DP 4,5; amplitude 18).

Ainda no que concerne ao número total de potenciais interações, constatou-se que os 38 RCM, no seu conjunto, documentaram 140 pares de potenciais interações medicamentosas, tanto entre a vacina analisada e outra(s) vacina(s), como entre a vacina analisada e outros medicamentos que não vacinas.

Quinze RCM (39,5%) não referem a existência de estudos sobre potenciais interações entre a vacina em análise e outra(s) vacina(s). De entre esses, para além dos 11 RCM que não incluem qualquer estudo, é possível constatar a existência de mais quatro RCM, todos eles com estudos acerca de potenciais interações com imunoglobulinas, mas sem informação quanto a potenciais interações com vacinas.

Nos 23 RCM que reportaram estudos sobre **potenciais interações vacina-vacina** o número mais frequente de potenciais interações estudadas na amostra foi dois (13,2%; n=5), seguido de quatro pares de interações (10,5%; n=4). Em média cada RCM reportou cerca de cinco interações estudadas com outra(s) vacina(s), verificando-se marcada dispersão (DP=4,1; amplitude 15). Na **Tabela 6** listam-se exemplos destas potenciais interações.

Tabela 6 - Exemplos de potenciais interações vacina-vacina estudadas nos RCM da amostra.

Nº do RCM	DCI da Vacina	Nº de potenciais interações vacina-vacina	Descrição das potenciais interações estudadas
2	Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1)	2	Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1) + vacina contra a gripe sazonal
35	VHAB	1	VHAB + HPV-16,18

Não existia informação sobre **potenciais interações vacina-outro(s) medicamento(s)** em 25 (65,8%) RCM da amostra. Nos restantes 13 RCM, o mais

frequente é a presença de menção a uma potencial interação estudada (26,3%; n=10). A título de exemplo, nos RCM 5,10, 11 e 32, todos de vacinas contra o HPV, constava informação sobre o estudo da interação com contraceptivos hormonais. Numa minoria dos RCM, 3 (7,9%), verificou-se a descrição de duas interações estudadas. Os RCM das vacinas apresentavam igualmente informação sobre a potencial interação com antipiréticos administrados profilaticamente (paracetamol e/ou ibuprofeno). No caso do paracetamol, a sua administração profilática é abordada no RCM 4 (4C-MenB). Os RCM 28 (Pn13) e 33 (vacina pneumocócica conjugada de 10 serotipos - Pn10), revelam estudos tanto acerca de paracetamol como de ibuprofeno. Em média, cada RCM apresentava cerca de uma interação com outros medicamentos (DP=0,4).

A maioria dos RCM (86,8%; n=33) refere interações com imunossuppressores, embora tal se possa alicerçar em princípios gerais, não refletindo necessariamente evidência experimental. Em mais de um terço dos RCM que reportaram informação, esta encontra-se nas secções 4.4 e 4.5 do RCM (36,8%; n=14). O segundo resultado mais prevalente, indica que é apenas na secção 4.4 que se localiza a descrição das interações com esta classe de medicamentos (28,9%; n=11).

De destacar também que somente em quatro (10,5%) RCM é que a informação está exclusivamente referida na secção 4.5. Finalmente, atestou-se que, quer a presença de informação exclusivamente na secção 4.3, quer a presença de informação em três secções (4.3, 4.4 e 4.5), compõem, em ambos os casos, apenas 2,6% dos resultados. Isto é, só se verificam num RCM da amostra.

Existia **“informação sobre interações com imunoglobulinas”** em 11 (28,9%) RCM. Quanto à **“secção do RCM em que consta a informação sobre interações com imunoglobulinas”**, a maioria dos casos a informação encontrava-se na secção 4.5 (26,3%, n=10); apenas um (2,6%) RCM apresentava esta informação na secção 4.4, sem que houvesse menção à mesma na secção 4.5. Este último caso dizia respeito ao RCM 31 (vacina contra o rotavírus).

Ainda quanto à potencial interação com imunoglobulinas, verifica-se que apenas quatro das oito vacinas vivas apresentam informação sobre administração concomitante de imunoglobulinas. Destas quatro, apenas duas apresentam interações que foram efetivamente estudadas pelos TAIM: a VASPR (RCM 20) e a VASPR–varicela (RCM 29).

Quase todas as vacinas da amostra (81,6%; n=31) apresentam, na secção 4.5 do seu RCM, recomendações relativamente a coadministrações com outra(s) vacina(s) e/ou

outro(s) medicamento(s), ainda que estas se possam basear em princípios gerais e não em evidência experimental. Na **Tabela 7** exemplifica-se o teor de algumas das recomendações, sendo que a exemplificada para o RCM 26 é uma das mais prevalentes.

Tabela 7 - Exemplos de descrição das recomendações em RCM da amostra.

Nº do RCM	DCI da vacina	Descrição das recomendações
6	Vacina contra a cólera	<i>(...) food and drink <u>should be avoided</u> 1 hour before and 1 hour after vaccination. Oral administration of other vaccines and medicinal products <u>should be avoided</u> 1 hour before and 1 hour after administration of [RCM 6].</i>
26	Vacina contra a pré-pandemia da gripe (H5N1)	<i>If co-administration with another vaccine is considered, immunisation <u>should be carried out on separate limbs.</u></i>

4. Discussão e Conclusão

4.1. Interpretação dos resultados obtidos

Num total de 38 RCM analisados, 26 apresentam potenciais interações medicamentosas fundamentadas em estudos clínicos. Verificou-se a existência de um total de 137 potenciais interações medicamentosas nesses RCM. Mais de um terço dos RCM foi atualizada pela última vez em datas consideravelmente recentes (janeiro e fevereiro de 2017); por conseguinte a desatualização não poderá explicar aspetos subótimos que foram identificados.

Quanto à **forma farmacêutica** das vacinas analisadas, constata-se que todos seguem as orientações da EMA, ao indicarem a forma farmacêutica no RCM. A Agência estipula que esta seja sempre inequivocamente identificada (CPMP, 2003). A forma mais prevalente nos resultados é a suspensão para injeção. O facto de ser uma forma injetável a mais frequente vai ao encontro do esperado, uma vez que as injeções intramusculares se têm revelado como a via de administração mais segura e eficaz para atingir a imunização desejada (Siegrist, 2012; Zuckerman, 2000).

No caso de algumas vacinas vivas (veja-se o exemplo da vacina contra o rotavírus), é possível realizar a imunização por via oral, com administração de uma suspensão oral. Porém esta forma de imunização é ainda muito circunscrita, uma vez que o contacto com as mucosas se revela uma barreira física e imunológica grande, que implicaria a adição de adjuvantes de elevada potência (Siegrist, 2012).

No que diz respeito à **forma de apresentação do antigénio**, a amostra é constituída por um maior número de vacinas não vivas, sejam elas inativadas (inteiras ou fracionadas) ou obtidas por métodos não tradicionais de fabrico. Tal é expectável, pois são mais seguras, uma vez que o microrganismo não se replica nem existe o risco (remoto) de readquirir a sua virulência. Acresce que o risco de interferirem com outras vacinas é bastante reduzido e também não são afetadas pela administração recente de sangue e/ou derivados do sangue (Strugnell et al., 2011).

Face ao elevado número de vacinas não vivas não é surpreendente a **presença de adjuvantes** na maioria das vacinas da amostra. É sabido que a consequência da inativação/purificação dos agentes patogénicos (vacinas inteiras inativadas), ou do refinamento das subunidades dos mesmos (vacinas fracionadas inativadas) é uma diminuição da sua imunogenicidade. Os adjuvantes permitem assim atingir uma resposta adequada (Bonam et al. 2017; CHMP, 2005; Leo et al., 2011).

Os sais de alumínio são os adjuvantes mais prevalentes na amostra, confirmando-se que continuam a ser amplamente utilizados nas vacinas.

Ainda quanto à **presença de adjuvantes**, confirma-se, nas 8 vacinas vivas constantes da amostra, que estas não requerem adjuvantes. Todavia, colocam-se algumas questões de indução de sintomas semelhantes aos da doença pelo microrganismo; bem como o risco de interferência com outras vacinas vivas concomitantemente administradas (CHMP, 2005; Strugnell et al., 2011).

Para a **secção 4.3 do RCM**, a CE recomenda a menção a medicamentos ou grupos terapêuticos cuja administração não deverá ser concomitante ou consecutiva (tendo por base ensaios clínicos ou declarações sustentadas em princípios gerais). Caso seja pertinente, o TAIM deverá fazer uma referência cruzada à secção 4.5 do RCM (European Commission, 2009).

No que concerne à **informação presente na secção 4.3** dos RCM analisados, destacam-se quatro RCM com informação acerca de terapêuticas imunossupressoras. Ao clarificar a possibilidade de administrar a vacina concomitantemente com determinadas terapêuticas, o TAIM estará a descrever uma potencial interação medicamentosa.

Ainda quanto à análise da secção 4.3, apesar do RCM da vacina contra o herpes zoster ser o mais completo e claro a este respeito – ao remeter para os estudos clínicos realizados em indivíduos a realizar terapêutica imunossupressora e com idade igual ou superior a 60 anos –, ainda assim não apresenta a informação sobre esta interação na secção 4.5. Aí, deveria constar toda a informação sobre interações medicamentosas (EMA, 2009). Ainda assim esta informação é particularmente útil.

Tendo em conta que a vacina contra o herpes zoster é indicada em indivíduos com mais de 50 anos (de acordo com o RCM) e amplamente recomendada a partir dos 60 anos, idade a partir da qual se encontram mais de metade dos diagnósticos de herpes zoster, está comprovado que o impacto desta vacinação é significativo nos grupos etários de idade mais avançada (Oxman et al., 2005). Acresce ainda que os indivíduos com imunossupressão iatrogénica apresentam um sistema imunitário mais débil, portanto mais suscetível a infeções pelo vírus em causa (Adams, Sarah, & Philip, 2010).

No decurso deste estudo, constatou-se que a maioria dos RCM que apresenta uma menção a potenciais interações na secção 4.4, opta por expressões que indiciam a aplicação de princípios gerais (como a expressão “may be”), e não a realização de estudos clínicos. Os exemplos abaixo referem-se a situações em que tal se verifica:

- *Antibody response in patients with endogenous or iatrogenic immunosuppression may be insufficient.* – RCM 1;
- *The immunogenicity of the vaccine may be reduced by immunosuppressive treatment or immunodeficiency.* – RCM 13.

Daqui infere-se que o grau de relevância clínica da colocação de informação referente a potenciais interações na secção 4.4, poderá ser questionável.

Uma das sugestões da EMA aponta para a indicação dos fatores que estejam associados a uma diminuição da resposta imunológica, na secção 4.4 do RCM (CHMP, 2006a). Apesar de esta sugestão não ter um carácter de obrigatoriedade, considera-se que o facto de haver 8 RCM sem qualquer menção a potenciais interações com terapêutica imunossupressora na secção 4.4, indicia uma falta de harmonização com as orientações da Agência.

De acordo com o que já foi explicado na secção referente aos métodos deste estudo, a **secção 4.5 do RCM** é destinada à descrição de todas as interações medicamentosas e outras formas de interação. Assim sendo, que todas as potenciais interações documentadas devem apresentar relevância clínica (European Commission, 2009).

Em concordância com as recomendações da CE, o TAIM deverá também referir na secção 4.5 do RCM quando não tiverem sido realizados estudos de interações (European Commission, 2009).

Alinhadas com as recomendações da CE, as orientações da EMA para a avaliação clínica de novas vacinas são um pouco mais específicas neste âmbito, destacando que a secção 4.5 do RCM deverá conter uma menção inequívoca aos casos em que o TAIM não fez estudos de administração concomitante com alguma vacina que seja provável de ser coadministrada (CHMP, 2006a).

Um achado interessante nos resultados obtidos, foi a constatação de que somente metade dos 12 RCM que não referem a realização de estudos sobre potenciais interações, é que apresentam menções inequívocas nesse sentido (por exemplo: “there are no data on co-administration”). No caso dos restantes seis RCM (apesar de ser possível inferir pela leitura da restante informação da secção que não terão sido estudadas potenciais interações), não existe uma menção clara nesse sentido, conforme se exemplifica seguidamente:

- [RCM 9] *should not be given at the same time as other vaccines;*
- [RCM 15] *may be given at the same time as other vaccines.*

De acordo com a CE, prevê-se ainda a apresentação de informação que suporte possíveis coadministrações sustentadas em ensaios clínicos, das quais resultará uma recomendação. Estas deverão ser diferenciadas de informação resultante de princípios gerais (CHMP, 2006a; European Commission, 2009).

Perante o referido no parágrafo anterior, constatou-se novamente que os RCM utilizam terminologia não padronizada, com recurso a expressões como “can be administered” ou “may be administered”. Esta última expressão reflete, teoricamente, uma menor certeza sobre a possibilidade de administração concomitante. No entanto, ambas as expressões são utilizadas nos RCM, quer estes apresentem estudos clínicos ou partam de pressupostos que se afiguram, à partida, como princípios gerais.

Por fim, é de frisar que as interações que estejam mencionadas noutras secções do RCM deverão ser descritas na secção 4.5, com indicação da respetiva referência cruzada. As recomendações que derivam das interações poderão ser referentes a: contraindicações de uso concomitante (referência cruzada com a secção 4.3); a precauções ou a situações em que não se recomenda a administração concomitante e ainda a ajustes de dose (referência cruzada com a secção 4.4) (European Commission, 2009). De entre os resultados obtidos neste trabalho, o caso mais flagrante de incumprimento das recomendações ser o do RCM 38 (vacina contra o herpes zoster), uma vez que a secção 4.5 não tem qualquer menção a interações com terapêuticas imunossupressoras, exigindo a leitura das secções 4.3 e 4.4 para obtenção de informação acerca de corticosteroides sistémicos; corticosteroides sistémicos de baixa dose; corticosteroides como terapêutica de substituição; e corticosteroides tópicos ou inalados.

Quanto à **secção 5.1 do RCM**, as recomendações da CE não abrangem propriamente a realização de estudos de coadministração como algo necessário. Por esse motivo, não ressalvam qualquer informação. Ainda assim, depreende-se que, ao mencionarem as secções 5.1 a 5.3 como aquelas em que deverá constar informação relevante para a prática clínica, pressupõe-se que os estudos de coadministração poderão ser incluídos nesse grupo (European Commission, 2009).

Analisando as recomendações da EMA, observa-se que, apesar de não abordarem diretamente estudos de coadministração, pode inferir-se que a Agência preconiza, se necessário, a apresentação da informação respeitante a ensaios clínicos de acordo com vários fatores: primovacinação; vacinação de reforço; grupo etário ou imunossupressão (CHMP, 2006a). Com este último fator, e como o assunto não é abordado com maior grau de detalhe na recomendação, poderá considerar-se que a EMA se referirá a

imunossupressão no sentido lato, o que englobará estados de imunossupressão iatrogénica.

Tendo por base o que foi mencionado nos dois parágrafos anteriores, não é surpreendente que apenas 4 RCM da amostra apresentem **informação na secção 5.1**, no que a estudos de coadministração diz respeito.

Por exemplo, note-se que a vacina contra a encefalite japonesa (RCM 19), por ser uma forma eficaz de imunização em indivíduos que viajem para determinadas zonas do continente asiático, apresenta estudos de coadministração com outras vacinas apropriadas para viajantes que se desloquem a determinadas zonas endémicas: a VHA e a vacina contra a raiva (DGS, n.d., 2017; Yun & Lee, 2014).

Noutro caso, destaca-se novamente o RCM 38 (vacina contra o herpes zoster), pois o TAIM expõe, entre outros, dois estudos de coadministração: um deles com uma vacina inativada contra o vírus da gripe, em pessoas com 60 ou mais anos (de acordo com as diretrizes nacionais a imunização é recomendada a partir dos 65 anos, inclusive) (DGS, 2016c). O outro estudo centra-se na administração de corticosteroides sistémicos em indivíduos com idade igual ou superior a 60 anos, sendo que é frequente recorrer-se a terapêuticas imunossupressores nessa faixa etária (Ben Dhaou et al., 2012).

Relativamente às **potenciais interações vacina–outro(s) medicamento(s)**, apenas 11 RCM incluem estudos acerca desta matéria. A administração profilática de paracetamol, ao ser mencionada em dois RCM de vacinas antipneumocócicas, revela que os TAIM consideraram importante esta potencial interação, por ser mais frequente, especialmente em idade pediátrica (Wysocki et al., 2017).

Na amostra de resultados encontram-se quatro vacinas contra o HPV, sendo que em todas se estudou a administração da vacina em mulheres que se encontravam a tomar contraceptivos hormonais. Estes estudos são relevantes, uma vez que a idade máxima para completar a vacinação será até aos 27 anos (exclusive). Todavia a vacina contra infeções por vírus do Papiloma humano [tipos 6,11,16,18] (HPV-6,11,16,18), poderá ser administrada até aos 45 anos de idade, o que está também disposto no PNV (DGS, 2016b).

Quanto à informação respeitante a **potenciais interações com imunoglobulinas**, há algumas considerações genéricas que podem ser tecidas: no caso do RCM 29 (correspondente à VASPR), conforme se verificou nos resultados, não se deve administrar concomitantemente imunoglobulina. Esta recomendação é fundamentada no facto de que um doente que faça terapêutica regular com imunoglobulinas ou que tenha uma imunodeficiência primária, poderá ter anticorpos adquiridos por via passiva.

Consequentemente, a resposta imunológica à vacinação poderá ser quase inexistente (DGS, 2016b).

A potencial interferência das vacinas vivas com a resposta imunológica, estará na gênese das recomendações observadas nos RCM que reportam informação acerca de potenciais interações com imunoglobulinas (DGS, 2016b). Todavia a realização de estudos é deficiente, pois conforme exposto na secção dos resultados deste trabalho, somente quatro das oito vacinas vivas têm no seu RCM informação que se crê ter proveniência em estudos clínicos.

4.2. Discussão dos resultados em relação aos estudos publicados

À semelhança dos achados deste trabalho, existem diversos estudos que evidenciam a qualidade de informação presente nos RCM, salientando as suas limitações.

Conforme comprovado com o estudo de Beers, Egberts, Leufkens, & Jansen (2013), os idosos são tendencialmente excluídos dos ensaios clínicos de novos medicamentos. Os investigadores recorreram a uma amostra de 53 RCM e respetivos *European public assessment report* (EPAR) (estes últimos considerados a segunda fonte de informação pública mais completa, após o dossiê de pré-AIM). Os RCM e EPAR foram aprovados pela EMA entre janeiro de 2008 e dezembro de 2010. Nos documentos selecionados, procuraram informação relevante para uma adequada prescrição de medicação neste grupo etário. A presença desta informação foi avaliada de acordo com a recomendação *ICH E7* (destinada a estudos em populações de idosos), gerando 19 critérios sobre a representação e a experiência clínica na população geriátrica; a avaliação de estudos de interações entre medicamentos e de farmacocinética. No geral, 41% dos RCM e 24% dos EPAR não apresentavam informação necessária que deveria estar incluída. As conclusões do estudo apontaram para RCM mais deficitários em dados sobre população geriátrica do que os EPAR. Deste modo, é necessário que os RCM, essenciais no dia-a-dia da prática clínica, sejam melhorados, nomeadamente ao nível de informação sobre eficácia e segurança.

Um outro estudo conduzido por Reis-Pardal, Rodrigues, Rodrigues, & Fernandez-Llimos (2016), focou-se em 44 pares de medicamento-biomarcadores CYP, para a comparação da informação relativa à farmacogenética do citocromo P450. Avaliaram-se 43 RCM aprovados pela EMA e 43 fontes de informação de medicamentos dos EUA (*US labels*), aprovados pela *Food and Drug Administration* (FDA). Os critérios de avaliação

incluíram: presença de informação completa nos documentos; estrutura e aplicabilidade para a prática clínica da informação de farmacogenética, nomeadamente nos metabolizadores polimórficos. As conclusões apontaram para um maior cumprimento das orientações nos *US labels*, em 75%, comparativamente aos RCM análogos. Assim, os investigadores reforçam a necessidade de tornar os RCM documentos de leitura mais simples, com a inclusão de mais subtítulos para que se possa encontrar mais facilmente a informação, conforme os *US labels* aprovados nos EUA.

4.3. Pontos fortes e limitações do estudo

A presente monografia constitui um estudo piloto numa área que, ao que se conseguiu apurar, se encontra ainda pouco explorada. A compilação e comparação da informação sobre potenciais interações medicamentosas, descrita nos RCM de vacinas terapêuticas, afigura-se um universo com potencial para a realização de estudos mais detalhados.

Em contraste, considera-se que uma das limitações do trabalho tenha sido o facto de toda a informação ter sido somente analisada pela autora do documento. Adotou-se um procedimento iterativo, para que as falhas e inconsistências pudessem ser minimizadas ao máximo. Todavia a realização da recolha e verificação da informação por um segundo investigador, seria um procedimento ideal para aumentar a robustez do estudo.

4.4. Implicações para a investigação científica e para a prática clínica

Como este trabalho se trata de um estudo piloto, assume-se que as possibilidades para continuação do projeto são muitas e com grande abrangência. Num próximo trabalho neste âmbito, poderá verificar-se mais exaustivamente o cumprimento das orientações da EMA e da CE na secção 4.5 dos RCM, nomeadamente ao nível de referenciação cruzada, entre esta e as restantes secções dos RCM.

Seria também interessante analisar com detalhe a natureza da informação referente às interações com imunossuppressores, pois à primeira vista esta parece insuficiente para gerir estas interações na prática clínica. Nos RCM analisados, os TAIM optam muitas vezes por menções que afiguram ser baseadas em princípio gerais, não concretizando, na

maioria dos casos, a que terapêutica imunossupressora se referem, em que dose e qual o grau de potencial interferência desta terapêutica com a resposta imunológica à vacinação.

A amostra em estudo também poderá ser alargada a RCM de vacinas aprovadas por Procedimento Nacional.

Este trabalho identificou várias omissões de informação relevante nos RCM (por exemplo, ausência de informação sobre interações entre vacinas vivas e imunoglobulinas e ausência de estudos de co-administração). Este aspecto cerceia a utilidade dos RCM na prática clínica, obrigando o profissional de saúde consultar outras fontes de informação.

As consequências de a informação sobre interações estar dispersa em várias secções do RCM, sem que necessariamente seja apresentada na secção 4.5, é o aumento do tempo de pesquisa e o risco de não identificar informação necessária. Assim, a utilidade destes RCM também poderá ficar cerceada.

Em relação aos TAIM, seria desejável a harmonização da terminologia relativa a interações medicamentosas das vacinas, uma vez que alguns termos (por exemplo: “can be given” ou “may be given”) não são claros quanto à origem da informação (princípio geral ou evidência experimental), podendo gerar dúvidas nos profissionais de saúde.

5. Bibliografia

- Adams, E. N., Sarah, P., & Philip, B. (2010). Herpes zoster and vaccination: A clinical review. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(9), 724–727. <https://doi.org/10.2146/ajhp090118>
- Amaral, V., Loio, M., & Ribeiro, N. F. (2015). Vacina difteria, tétano e pertussis acelular (dTpa) na gravidez: prevenção da tosse convulsa no lactente. *Nascer E Crescer: Revista de Pediatria Do Centro Hospitalar Do Porto*, 24(3), 112–118. Disponível em http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-07542015000400004&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt
- Baxter, R., Bartlett, J., Fireman, B., Lewis, E., & Klein, N. P. (2017). Effectiveness of Vaccination During Pregnancy to Prevent Infant Pertussis. *Pediatrics*, 139(5), 1–10. <https://doi.org/10.1542/peds.2016-4091>
- Becker, D. E. (2011). Adverse Drug Interactions. *Anesthesia Progress*, 58(1), 31–41. <https://doi.org/10.2344/0003-3006-58.1.31>
- Beers, E., Egberts, T. C. G., Leufkens, H. G. M., & Jansen, P. A. F. (2013). Information for adequate prescribing to older patients: An evaluation of the product information of 53 recently approved medicines. *Drugs and Aging*, 30(4), 255–262. <https://doi.org/10.1007/s40266-013-0059-y>
- Ben Dhaou, B. Ben, Boussema, F., Aydi, Z., Baili, L., Tira, H., & Rokbani, L. (2012). Corticoid-associated complications in elderly. *F1000Research*, 1, 37. <https://doi.org/10.3410/f1000research.1-37.v1>
- Bonam, S. R., Partidos, C. D., Halmuthur, S. K. M., & Muller, S. (2017). An Overview of Novel Adjuvants Designed for Improving Vaccine Efficacy. *Trends in Pharmacological Sciences*, 38(9), 771–793. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2017.06.002>
- Bonanni, P., & Santos, J. I. (2011). Vaccine evolution. *Understanding Modern*

- Vaccines: Perspectives in Vaccinology*, 1(1), 1–24.
<https://doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.001>
- Boraschi, D., & Italiani, P. (2014). Immunosenescence and vaccine failure in the elderly: Strategies for improving response. *Immunology Letters*, 162(1), 346–353.
<https://doi.org/10.1016/j.imlet.2014.06.006>
- Bustreo, F., & Kieny, M.-P. (2016). Vaccines: A global health success story that keeps us on our toes. Consultado a 18/10/2017, disponível em <http://www.who.int/mediacentre/commentaries/vaccines/en/>
- Clem, A. S. (2011). Fundamentals of vaccine immunology. *Journal of Global Infectious Diseases*, 3(1), 73–78. <https://doi.org/10.4103/0974-777X.77299>
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). (2005). *Guideline on Adjuvants in Vaccines for Human Use*. EMEA/CHMP/VEG/134716/2004. Londres. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003809.pdf
- CHMP. (2006a). *Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines. Annex: SPC Requirements*. EMEA/CHMP/VWP/382702/2006. Londres. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003871.pdf
- CHMP. (2006b). *Guideline on Clinical Evaluation of New Vaccines*. EMEA/CHMP/VWP/164653/2005. Londres. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003870.pdf
- Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP). (2001). *Points to consider on the reduction, elimination or substitution of thiomersal in vaccines*. CPMP/BWP/2517/00. Londres. Disponível em <https://www.naturalnews.com/files/TGA-thimerosal-reduction-secure-report.pdf>

- CPMP. (2003). *Guideline on Pharmaceutical Aspects of the Product Information for Human Vaccines*. EMEA/CPMP/BWP/2758/02. Londres. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003628.pdf
- Correia Paulino, P. M. (2010). *Programa Nacional de Vacinação e outras vacinas*. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Disponível em <https://repositorio-aberto.up.pt/bitstream/10216/53741/2/Programa%20Nacional%20de%20Vacinao%20e%20outras%20vacinas.pdf>
- Corrie, K., & Hardman, J. G. (2017). Mechanisms of drug interactions: pharmacodynamics and pharmacokinetics. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*, 18(7), 331–334. <https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2017.04.006>
- Direção-Geral da Saúde (DGS). (n.d.). Vacinas para viajantes: vacina contra a raiva. Consultado a 22-11-2017, disponível em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/vacinas-para-viajantes.aspx>
- DGS. (2015). *Programa Nacional de Vacinação. Introdução da vacina conjugada de 13 valências contra infeções por Streptococcus pneumoniae (Pn13)*. Norma nº 008/2015. Lisboa. Disponível em [from https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx](https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx)
- DGS. (2016a). PNV - Avaliação 2015. *Boletim de Vacinação*, 10, 2. Disponível em www.dgs.pt
- DGS. (2016b). *Programa Nacional de Vacinação 2017*. Lisboa. Disponível em www.dgs.pt
- DGS. (2016c). *Vacinação contra a gripe 2016/2017. Comunicado C122_02_v1 do Diretor-Geral da Saúde*. Lisboa. Disponível em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx>

orientacoes.aspx

DGS. (2016d). *Vacinação da grávida contra a tosse convulsa. Orientação nº 002/2016*. Lisboa, Portugal. Disponível em <https://www.dgs.pt/paginas-de-sistema/saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/normas-e-orientacoes.aspx>

Direção-Geral da Saúde (DGS). (2017). Hepatite A. Consultado a 22-11-2017, disponível em <https://www.dgs.pt/saude-publica1/hepatite-a.aspx>

European Commission. (2009). *A Guideline on Summary of Product Characteristics (SmPC)*. Disponível em http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-2/c/smpc_guideline_rev2_en.pdf

European Medicines Agency (EMA). (n.d.). Glossary: European Medicines Agency. Consultado a 23-11-2017, disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/document_library/landing/glossary.jsp&mid=&startLetter=S

EMA. (2009). Zostavax, 1–49. Disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000674/WC500053462.pdf

Fernandes, T., & Freitas, G. (2017). *Atualização do Programa Nacional de Vacinação: PNV 2017. Séries DGS - Informação e análise*. Lisboa. Disponível em <https://www.sns.gov.pt/noticias/2017/02/27/series-dgs-informacao-e-analise/>

Freitas, M. da G. (2015). *50 anos do PNV*. Lisboa. Disponível em <https://www.dgs.pt/saude-a-a-z.aspx?v=8e00381f-52ce-45fb-b5a0-35fe84fa926a#saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/relatorios-e-publicacoes>

Garçon, N., Leroux-Roels, G., & Cheng, W. F. (2011). Vaccine adjuvants. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*, 1(1), 89–113.

<https://doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.004>

Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). (2014). *Safety of Immunization during Pregnancy: A review of the evidence*. World Health Organization. Disponível em www.who.int/vaccine_safety/.../safety_pregnancy_nov2014.pdf

Gołoś, A., & Lutyńska, A. (2015). Thiomersal-containing vaccines - a review of the current state of knowledge. *Przegląd Epidemiologiczny*, 69(1), 59–64, 157–61. Disponível em <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25862449>

Gonçalves, G., Almeida Santos, L., Sarmiento, A., Rocha, G., & Valente, P. (2003). Portugal e a Europa livres da poliomielite. *Ata Médica Portuguesa*, 16(1), 33–39. Disponível em <http://actamedicaportuguesa.com/revista/index.php/amp/article/viewFile/1140/792>

Gonçalves, J. (2015). Imunologia Básica Aplicada às Vacinas. In *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática* (pp. 19–48). Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos.

Goronzy, J. J., & Weyand, C. M. (2013). Understanding immunosenescence to improve responses to vaccines. *Nature Immunology*, 14(5), 428–436. <https://doi.org/10.1038/ni.2588>

Hajj Hussein, I., Chams, N., Chams, S., El Sayegh, S., Badran, R., Raad, M., ... Jurjus, A. (2015). Vaccines Through Centuries: Major Cornerstones of Global Health. *Frontiers in Public Health*, 3(November), 1–16. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00269>

INFARMED. (2010). *Deliberação nº145/CD/2010*. Disponível em http://www.infarmed.pt/documents/15786/17838/Deliberação_145_CD_2010.pdf/ead66219-e91f-49db-a12a-5f60e2399a56

International Pharmaceutical Federation (FIP). (2016). *An overview of current pharmacy*

- impact on immunisation - A global report 2016*. Disponível em https://fip.org/files/fip/publications/FIP_report_on_Immunisation.pdf
- Jacinto, I. P., Costa, S., Horta, M. R., Mendes, Z., Torre, C., Guerreiro, J. P., & Queirós, S. I. (2015). Serviço de vacinação nas farmácias portuguesas. *Revista Portuguesa de Farmacoterapia*, 7, 160–166. Disponível em <http://revista.farmacoterapia.pt/index.php/rpf/article/view/13/10>
- Kennedy, C., Brewer, L., & Williams, D. (2016). Drug interactions. *Medicine*, 44(7), 422–426. <https://doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.04.015>
- Klug, B., Celis, P., Ruepp, R., & S. Robertson, J. (2014). *Vaccines: EU Regulatory Requirements*. (M. Giese, Ed.), *Molecular Vaccines: From Prophylaxis to Therapy* (Vol. 2). Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-00978-0>
- Leça, A., & Freitas, G. (2017). Vacinas e Programa Nacional de Vacinação (PNV): Ganhos em saúde e questões atuais. *Jornal Médico de Família*, (8), 6–8. Disponível em <https://www.dgs.pt/saude-a-a-z.aspx?v=8e00381f-52ce-45fb-b5a0-35fe84fa926a#saude-de-a-a-z/programa-nacional-de-vacinacao/relatorios-e-publicacoes>
- Leo, O., Cunningham, A., & Stern, P. L. (2011). Vaccine immunology. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*, 1(1), 25–59. <https://doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.002>
- Leroux-Roels, G. (2010). Unmet needs in modern vaccinology. Adjuvants to improve the immune response. *Vaccine*, 28(SUPPL. 3), C25–C36. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2010.07.021>
- Ministério da Saúde. Despacho nº 13 697/2000 (2ª série), Diário da República - II Série, 153 § (2000).
- Mitkus, R. J., King, D. B., Hess, M. A., Forshee, R. A., & Walderhaug, M. O. (2011).

- Updated aluminum pharmacokinetics following infant exposures through diet and vaccination. *Vaccine*, 29(51), 9538–9543. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.09.124>
- National Centre for Immunisation Research and Surveillance. (2013). Fact sheet: Vaccine components, (May), 1–5. Disponível em http://www.ncirs.edu.au/assets/provider_resources/fact-sheets/vaccine-components-fact-sheet.pdf
- Nicoli, F., & Appay, V. (2017). Immunological considerations regarding parental concerns on pediatric immunizations. *Vaccine*, 35(23), 3012–3019. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.04.030>
- O'Hagan, D. T., Ott, G. S., Nest, G. Van, Rappuoli, R., & Giudice, G. Del. (2013). The history of MF59 adjuvant: a phoenix that arose from the ashes. *Expert Review of Vaccines*, 12(1), 13–30. <https://doi.org/10.1586/erv.12.140>
- Oxman, M. N., Levin, M. J., Johnson, G. R., Schmader, K. E., Straus, S. E., Gelb, L. D., ... Silber, J. L. (2005). A Vaccine to Prevent Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Older Adults. *New England Journal of Medicine*, 352(22), 2271–2284. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051016>
- Patil, A. S., Sheng, J., Dotters-Katz, S. K., Schmoll, M. S., Onslow, M., & Pierson, R. C. (2017). Fundamentals of Clinical Pharmacology With Application for Pregnant Women. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 62(3), 298–307. <https://doi.org/10.1111/jmwh.12621>
- Pera, A., Campos, C., López, N., Hassouneh, F., Alonso, C., Tarazona, R., & Solana, R. (2015). Immunosenescence: Implications for response to infection and vaccination in older people. *Maturitas*, 82(1), 50–55. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2015.05.004>
- Pereira Guerreiro, M., & Mota Filipe, H. (2015). Aspetos Gerais da Vacinação. In *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma*

abordagem prática (pp. 51–87). Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos.

- Pereira Guerreiro, M., & Moura Plácido, G. (2015). Fase Pré-Administração. In *Administração de vacinas e medicamentos injetáveis por farmacêuticos. Uma abordagem prática* (p. 139). Lisboa: Ordem dos Farmacêuticos.
- Petrovsky, N. (2015). Comparative Safety of Vaccine Adjuvants: A Summary of Current Evidence and Future Needs. *Drug Safety*, 38(11), 1059–1074. <https://doi.org/10.1007/s40264-015-0350-4>
- Plotkin, S. (2014). History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 111(34), 12283–12287. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111>
- Plotkin, S., Robinson, J. M., Cunningham, G., Iqbal, R., & Larsen, S. (2017). The complexity and cost of vaccine manufacturing – An overview. *Vaccine*. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.06.003>
- Price, C. S., Thompson, W. W., Goodson, B., Weintraub, E. S., Croen, L. A., Hinrichsen, V. L., ... DeStefano, F. (2010). Prenatal and infant exposure to thimerosal from vaccines and immunoglobulins and risk of autism. *Pediatrics*, 126(4), 656–64. <https://doi.org/10.1542/peds.2010-0309>
- Raya, B. A., Edwards, K. M., Scheifele, D. W., & Halperin, S. A. (2017). Pertussis and influenza immunisation during pregnancy: A landscape review. *The Lancet Infectious Diseases*, 17(7), e209–e222. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30190-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30190-1)
- Reis-Pardal, J., Rodrigues, A., Rodrigues, E., & Fernandez-Llimos, F. (2016). Comparing cytochrome P450 pharmacogenetic information available on United States drug labels and European Union Summaries of Product Characteristics. *Pharmacogenomics Journal*, (April), 1–6. <https://doi.org/10.1038/tpj.2016.40>
- Saso, A., & Kampmann, B. (2017). Vaccine responses in newborns. *Seminars in Immunopathology*. <https://doi.org/10.1007/s00281-017-0654-9>

- Seib, K., Pollard, A. J., de Wals, P., Andrews, R. M., Zhou, F., Hatchett, R. J., ... Orenstein, W. A. (2017). Policy making for vaccine use as a driver of vaccine innovation and development in the developed world. *Vaccine*, 35(10), 1380–1389. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2016.10.080>
- Siegrist, C.-A. (2012). Vaccine immunology. In *Vaccines* (6th ed., pp. 14–32). Philadelphia, PA: Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-1-4557-0090-5.00004-5>
- Silvestre, R., & Cordeiro-da-Silva, A. (2012). Imunologia da infecção. In *Fundamentos de Imunologia* (2ª Edição, pp. 427–453). LIDEL, Edições Técnicas, Lda.
- Strugnell, R., Zepp, F., Cunningham, A., & Tantawichien, T. (2011). Vaccine antigens. *Understanding Modern Vaccines: Perspectives in Vaccinology*, 1(1), 61–88. <https://doi.org/10.1016/j.pervac.2011.05.003>
- The American College of Obstetricians and Gynecologists. (2017). ACOG Committee Opinion No. 718: Update on Immunization and Pregnancy: Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Vaccination. *The American College of Obstetricians and Gynecologists*, 130(3), e.153-157. <https://doi.org/10.1097/01.AOG.0000423817.47165.48>
- Vaccines Europe. (2016). *Vaccines Europe Position Paper on Life-long Immunization*. Brussels. Disponível em www.vaccines europe.eu
- Walsh, E. R., & Bolland, S. (2014). B Cells: development, differentiation, and regulation by FCγ receptor IIB in the humoral immune response. In *Antibody Fc - Linking Adaptive and Innate Immunity* (1ª Edição, pp. 115–129). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394802-1.00006-6>
- World Health Organization (WHO). (1994). The Role of the Pharmacist in Health Care Reform. WHO/PHARM/94.569., 10–12. Disponível em <http://apps.who.int/medicinedocs/pdf/h2995e/h2995e.pdf>
- WHO. (2012). *Thiomersal in vaccines. The Weekly Epidemiological Record*. Geneva. Disponível em

http://www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/thiomersal/wer8730.pdf?ua=1

- WHO. (2014). Global Vaccine Safety - Regulatory framework. Consultado a 10-10-2017, disponível em http://www.who.int/vaccine_safety/initiative/framework/en/ Wysocki, J., Center, K. J., Brzostek, J., Majda-Stanislawski, E., Szymanski, H., Szenborn, L., ... Gurtman, A. (2017). A randomized study of fever prophylaxis and the immunogenicity of routine pediatric vaccinations. *Vaccine*, 35(15), 1926–1935. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.02.035>
- Yun, S.-I., & Lee, Y.-M. (2014). Japanese encephalitis. *Human Vaccines & Immunotherapeutics*, 10(2), 263–279. <https://doi.org/10.4161/hv.26902>
- Zuckerman, J. N. (2000). The importance of injecting vaccines into muscle. *BMJ*, 321(7271), 1237–1238. <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7271.1237>